

**Supervivencia en pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes  
a carbapenémicos en dos centros de referencia de tercer nivel de las  
ciudades de Pereira y Medellín (Colombia)**

**Óscar Iván Gutiérrez Sanjuán**

**Universidad Tecnológica de Pereira  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Especialidad en Medicina Interna  
Pereira  
2018**

**Supervivencia en pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes  
a carbapenémicos en dos centros de referencia de tercer nivel de las  
ciudades de Pereira y Medellín (Colombia)**

**Autor:**

Óscar Iván Gutiérrez Sanjuán

**Proyecto de grado para optar por el título de:**

Especialista en Medicina Interna

**Asesor metodológico:**

Germán Alberto Moreno Gómez

Médico

Magíster en Epidemiología Clínica

Doctor en Salud Pública

**Asesor temático:**

Julián Andrés Hoyos Pulgarín

Médico Internista

Fellow en Infectología

**Universidad Tecnológica de Pereira**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Especialidad en Medicina Interna**

**Pereira**

**2018**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Directora del programa**

---

**Asesor metodológico**

---

**Asesor temático**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

**Pereira, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018**

## **Agradecimientos**

A la Universidad Tecnológica de Pereira por ser la institución que ha permitido mi formación profesional

Al Dr. Julián Hoyos Pulgarín, médico internista y fellow de infectología y el Dr. Germán Alberto Moreno, magíster en epidemiología clínica y Doctor en salud pública por su acompañamiento, asesoría y disponibilidad durante todo el desarrollo de este proyecto.

A la Doctora Alicia Hidron, médica internista y especialista en infectología del Hospital Pablo Tobón Uribe de la Ciudad de Medellín por su colaboración en el proyecto.

Al Hospital Pablo Tobón Uribe de la ciudad de Medellín por permitirme llevar a cabo la investigación.

Al Hospital Universitario San Jorge de la ciudad de Pereira por permitirme llevar a cabo la investigación.

A los médicos generales Daniel Ricardo Arias y Silvana Jiménez Salazar (egresados de la Universidad Tecnológica de Pereira) que colaboraron en el diseño inicial del proyecto.

.

## CONTENIDO

1. RESUMEN.....	11
2. INTRODUCCIÓN.....	13
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	14
3.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	16
4. JUSTIFICACIÓN.....	17
5. OBJETIVOS .....	18
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	18
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
6. MARCO TEÓRICO .....	19
6.1. Bacterias: .....	19
6.2. Clasificación de las bacterias: .....	19
6.3. Resistencia a carbapenémicos: .....	20
6.4. Factores de riesgo para infección por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos: .....	21
6.5. Diagnóstico de infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos: ..	22
6.6. Factores pronósticos de mortalidad: .....	23
6.6.1. Índice de comorbilidad de Charlson: .....	23
6.6.2. Escala de bacteriemia de Pitt: .....	24
6.6.3. Tratamiento de Enterobacterias resistentes a carbapenems: .....	25
7. ASPECTOS METODOLÓGICOS .....	26
7.1. TIPO DE ESTUDIO: .....	26
7.2. MÉTODOS: .....	26
7.2.1. Población a estudio: .....	26
7.2.2. Muestra: .....	26
7.2.3. Unidad de análisis: .....	26
7.2.4. Criterios de inclusión: .....	26
7.2.5. Criterios de exclusión: .....	27
7.2.6. Lugar y área de reclutamiento: .....	27
7.2.7. Técnica de recolección de la información: .....	27
7.2.8. Variables .....	28
7.3. PLAN DE ANÁLISIS .....	29

7.3.1. Tratamiento de los datos y análisis estadístico: .....	29
8. ASPECTOS BIOÉTICOS.....	31
9. ASPECTOS MEDIO AMBIENTALES.....	32
10. RESULTADOS.....	33
10.1. ANÁLISIS UNIVARIADO .....	34
10.1.1. Características socio-demográficas .....	34
10.1.2. Características clínicas .....	35
10.1.3. Escala de bacteriemia de Pitt.....	37
10.1.4. Días de hospitalización .....	38
10.1.5. Tipo de Enterobacteria aislada en el hemocultivo .....	38
10.1.6. Infección poli-microbiana y gérmenes aislados .....	38
10.1.7. Patrones de resistencia a los antibióticos.....	38
10.1.8. Terapia antibiótica empírica .....	39
10.1.9. Terapia antibiótica definitiva.....	40
10.1.10. Antibióticos activos.....	42
10.1.11. Origen del foco infeccioso .....	42
10.1.12. Falla renal aguda durante la hospitalización.....	43
10.1.13. Muerte intrahospitalaria.....	43
10.1.14. Datos perdidos o no recolectados .....	43
10.2. ANÁLISIS BIVARIADO .....	43
10.2.1. Muerte según sus características socio-demográficas .....	43
10.2.2. Muerte según sus características clínicas - comorbilidades .....	44
10.2.3. Muerte según sus características clínicas – condición clínica .....	45
10.2.4. Mortalidad según la terapia antibiótica empírica.....	46
10.2.5. Mortalidad según la terapia antibiótica definitiva .....	46
10.2.6. Mortalidad asociada a falla renal aguda intrahospitalaria .....	47
10.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA: KAPLAN-MEIER .....	48
10.3.1. Análisis de supervivencia global.....	48
10.3.2. Análisis de supervivencia según sexo.....	49
10.3.3. Análisis de supervivencia por edad .....	49
10.3.4. Supervivencia por estancia hospitalaria .....	50
10.3.5. Supervivencia de pacientes por la escala de bacteriemia de Pitt .....	50
10.4. ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	52
10.4.1. Regresión PH de Weibull .....	52
11. DISCUSIÓN .....	54

11.1. DISCUSIÓN: MORTALIDAD .....	59
12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	63
13. CONCLUSIONES .....	64
14. RECOMENDACIONES .....	65
15. BIBLIOGRAFÍA .....	66
16. ANEXOS .....	71
16.1. Anexo 1. Solicitud de consentimiento informado institucional para el Hospital Universitario San Jorge. (Pereira) .....	71
16.2. Anexo 2. Solicitud de consentimiento informado institucional para el Hospital Pablo Tobón Uribe. (Medellín).....	73
16.3. Anexo 3. Definición de variables.....	75

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1</b> Puntos de corte para detección de ERC estandarizados CLSI y EUCAST .....	22
<b>Tabla 2</b> Mortalidad a un año. Índice de comorbilidad de Charlson .....	23
<b>Tabla 3</b> Índice de comorbilidad de Charlson .....	24
<b>Tabla 4</b> Escala de bacteriemia de Pitt .....	25
<b>Tabla 5</b> Hemocultivos positivos a Enterobacterias año 2012-2016 .....	33
<b>Tabla 6</b> Características socio-demográficas .....	34
<b>Tabla 7</b> Frecuencia de comorbilidades y del Índice de comorbilidad de Charlson en los pacientes con bacteriemia por ERC.....	35
<b>Tabla 8</b> Antecedentes patológicos de los pacientes con ERC .....	36
<b>Tabla 9</b> Signos vitales de los pacientes .....	37
<b>Tabla 10</b> Frecuencia por puntos en la escala de bacteriemia de Pitt ....	37
<b>Tabla 11</b> Frecuencia de las ERC hallados en los hemocultivos .....	38
<b>Tabla 12</b> Frecuencia de otras bacterias halladas en los hemocultivos ..	39
<b>Tabla 13</b> Frecuencia de resistencia de las ERC por antibióticos .....	39
<b>Tabla 14</b> Nombre del antibiótico y frecuencia de uso en la terapia empírica .....	40
<b>Tabla 15</b> Nombre del antibiótico y frecuencia de uso en la terapia definitiva .....	41
<b>Tabla 16</b> Nombre de los antibióticos en terapia combinada con dos medicamentos .....	41
<b>Tabla 17</b> Nombre de los antibióticos en terapia combinada con tres o más medicamentos .....	42
<b>Tabla 18</b> Datos perdidos o no recolectados .....	43
<b>Tabla 19</b> Resumen de mortalidad según las características socio-demográficas y clínicas .....	45
<b>Tabla 20</b> Resumen de mortalidad según el tratamiento antibiótico suministrado .....	47
<b>Tabla 21</b> Regresión PH de Weibull .....	53
<b>Tabla 22</b> Definición de variables socio-demográficas .....	75
<b>Tabla 23</b> Definición de variables clínicas - fechas de hospitalización ....	75
<b>Tabla 24</b> Definición de variables clínicas - antecedentes personales ....	76
<b>Tabla 25</b> Definición de variables clínicas - condición clínica .....	79

---

*Abreviaciones: ERC (Enterobacterias Resistentes a Carbapenems CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)*



<b>Tabla 26</b>	Definición de variables clínicas - escalas pronósticas .....	80
<b>Tabla 27</b>	Definición de variables clínicas - aislamiento de las ERC .....	80
<b>Tabla 28</b>	Definición de variables clínicas - sensibilidad a carbapenems de las ERC .....	80
<b>Tabla 29</b>	Definición de variables clínicas - sensibilidad a otros antibióticos no carbapenems de las ERC .....	81
<b>Tabla 30</b>	Definición de variables clínicas - terapia antibiótica .....	81
<b>Tabla 31</b>	Definición de variables clínicas - foco infeccioso .....	82
<b>Tabla 32</b>	Definición de variables clínicas - desenlaces .....	82

---

*Abreviaciones: ERC (Enterobacterias Resistentes a Carbapenems)*

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1</b> Esquema general del estudio .....	33
<b>Figura 2</b> Supervivencia global - Método de Kaplan-Meier .....	48
<b>Figura 3</b> Supervivencia por sexo - Método de Kaplan-Meier .....	49
<b>Figura 4</b> Distribución normal de las edades en años de los pacientes .	50
<b>Figura 5</b> Distribución no normal en los días de hospitalización de los pacientes .....	51
<b>Figura 6</b> Supervivencia por escala de bacteriemia de Pitt - Método de Kaplan-Meier .....	51

## 1. RESUMEN

**Objetivos:** describir las características sociodemográficas y clínicas, los esquemas de antibióticos empleados y los factores asociados a pronóstico en términos de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con bacteriemia por Enterobacterias con pruebas fenotípicas para carbapenemasas positivas.

**Material y métodos:** estudio descriptivo retrospectivo de cohorte multi-céntrico, en dos centros de referencia de las ciudades de Pereira y Medellín en pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos entre el año 2012 y 2016. Se incluyeron pacientes mayores de edad ( $\geq 18$  años) que se encontraban hospitalizados o ingresaron por urgencias en el periodo establecido. Se excluyeron las pacientes en estado de embarazo o posparto tardío.

**Resultados:** Se incluyeron 91 casos con una edad promedio de  $54.9 \pm 18.8$  años, rangos (20 a 97 años). El 57 % fueron hombres ( $n=52$ ). Las comorbilidades estaban presentes en el 83.5% ( $n=76$ ). El índice de comorbilidad de Charlson promedio fue de  $3.01 \pm 2.4$  (RIQ 2-5). El 59.3% correspondieron a *Klebsiella pneumoniae*, el 15.4% a *Enterobacter cloacae complex* y el 7.7% a *Escherichia coli*. La mortalidad intrahospitalaria fue del 52.7% ( $n=48$ ). En el tratamiento antibiótico definitivo los carbapenems se usaron en el 50% ( $n=46$ ) y el Meropenem fue el antibiótico más usado 39.6% ( $n=36$ ), seguido de la Tigeciclina el 18.7% ( $n=17$ ) y Amikacina en el 15.4% ( $n=14$ ). Se usó terapia combinada con dos o más antibióticos en el 47.2% ( $n=43$ ), con múltiples esquemas de combinación. No hubo diferencias estadísticas en supervivencia asociada al índice de comorbilidad de Charlson y uso de Meropenem en el tratamiento empírico. En el análisis bivariado se encontraron diferencias estadísticas significativas en edad mayor de 40 años y muerte ( $p=0.037$ ), estado mental alterado y muerte ( $p=0.006$ ), escala de bacteriemia de Pitt  $\geq 4$  y muerte, ( $p=0,000$ ). En el tratamiento antibiótico definitivo se encontraron diferencias en supervivencia en el uso de algún carbapenems 63.1 % vs su no uso 32% ( $p=0.002$ ), uso de terapia combinada 60% vs monoterapia 37.2% ( $p=0.03$ ), y uso de antibióticos activos 67% vs no activos 31.1% ( $p=0.001$ ).

**Conclusiones:** En nuestro estudio la mortalidad fue más elevada en pacientes con edad mayor de 40 años y escala de bacteriemia de Pitt  $\geq 4$ . No se encontraron diferencias en mortalidad y altos puntajes en el índice de comorbilidad de Charlson a diferencia de otros estudios. La mortalidad intrahospitalaria fue comparable a la reportada en otras publicaciones. Se encontró mayor supervivencia en pacientes tratados con algún carbapenémico, con terapia combinada con o sin carbapenémico y con el uso de antibióticos activos en la terapia definitiva similar a lo reportado en otros estudios en pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenems.

**Palabras Claves:** • bacteriemia • Enterobacterias • resistencia a carbapenémicos • mortalidad.

## ABSTRACT

**Objective:** to describe the sociodemographic characteristics, clinical features, antibiotic schemes used and factors associated with prognosis in terms of inpatient mortality in patients with Enterobacteriaceae bloodstream infection with positive carbapenemase detecting phenotypic test.

**Design:** a retrospective descriptive study of a multicenter cohort in two reference centers in the city of Pereira and Medellin in patients with bacteremia due to carbapenem-resistance Enterobacteriaceae between the years 2012-2016. We included patients of legal age ( $\geq 18$  years old) who were hospitalized or admitted for emergencies in the established period. Women in pregnancy or late postpartum were excluded.

**Results:** Ninety-one cases were included with a mean age of  $54.9 \pm 18.8$  years, ranges (20 to 97 years); 57% were male ( $n = 52$ ). Comorbidities were present in 83.5% ( $n = 76$ ). The median Charlson comorbidity index was  $3.01 \pm 2.4$  (RIQ 2-5). *Klebsiella pneumoniae* was isolated in 59.3%, *Enterobacter cloacae* complex in 15.4% and *Escherichia coli* in 7.7%. In-hospital mortality was 52.7% ( $n = 48$ ). In the definitive antibiotic treatment carbapenems were used in 50% ( $n = 46$ ) and Meropenem was the most used antibiotic 39.6% ( $n = 36$ ), followed by Tigecycline 18.7% ( $n = 17$ ) and Amikacin in the 15.4% ( $n = 14$ ). Combination therapy with two or more antibiotics was used in 47.2% ( $n = 43$ ), with multiple combination schemes. There were no statistical differences in survival associated with the Charlson comorbidity index and use of Meropenem in the empirical treatment. In the bivariate analysis, significant statistical differences were found in age over 40 years and death ( $p = 0.037$ ), altered mental state and death ( $p = 0.006$ ) and the Pitt bacteremia score  $\geq 4$  and death ( $p=0.000$ ) In the definitive antibiotic treatment, differences in survival were found in the use of some carbapenems 63.1% vs their non-use 32% ( $p = 0.002$ ), use of combination therapy 60% vs monotherapy 37.2% ( $p = 0.03$ ), and use of antibiotics active 67% vs non-active 31.1% ( $p = 0.001$ ).

**Conclusions:** In our study, mortality was higher in patients older than 40 years and the bacteremia Pitt score  $\geq 4$ . No differences were found in mortality and high scores in the Charlson comorbidity index, unlike in other studies. In-hospital mortality was comparable to that reported in other publications. Greater survival was found in patients treated with some carbapenems, with combination therapy with or without carbapenems, and with the use of active antibiotics in definitive therapy similar to that reported in other studies in patients with bacteremia due to carbapenems-resistant Enterobacteriaceae.

**Key Words:** • bloodstream infection • carbapenem resistance  
• Enterobacteriaceae • mortality

## **2. INTRODUCCIÓN**

La bacteriemia por gérmenes gram negativos es una importante causa de morbi-mortalidad y cada vez es más frecuente hallar microorganismos multi-resistentes a la terapia antibiótica, lo cual se asocia a aumento de los tiempos de estancia hospitalaria, mayor fracaso terapéutico, incremento en la mortalidad y aumento en los costos derivados del sistema de salud.

Las Enterobacterias resistentes a carbapenémicos han venido en aumento, las opciones terapéuticas son muy limitadas y los estudios realizados han demostrado que la mortalidad puede llegar a ser hasta de un 50%.

Los clínicos e investigadores ante la ausencia de nuevos medicamentos que impacten en el manejo de este tipo de infecciones, han tratado de determinar cuáles son los factores asociados a los desenlaces adversos, las mejores opciones terapéuticas disponibles y crear estrategias de prevención y manejo. En la literatura científica mundial hay actualmente gran interés por identificar los factores de riesgo asociados a adquirir este tipo de infecciones y que se relacionen con mortalidad.

Este trabajo se realiza con el fin de tener uno de los estudios más grande realizados en Colombia y en Suramérica, en el cual el objetivo general es describir los factores de riesgo asociados con mortalidad en los pacientes adultos con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en dos centros de referencia de alta complejidad de Colombia y definir cuáles son los esquemas antibióticos más usados por los clínicos, y de éstos, cuáles se han asociado a mejores desenlaces.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones por bacterias gram negativas ocurren con mayor frecuencia que las infecciones por gram positivas; a nivel mundial las bacterias gram negativas que se aíslan con más frecuencia son *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>1</sup>, en el último boletín de 2015 del Grupo para el Control de la Resistencia Antimicrobiana en Bogotá (GREBO), que incluyeron 23 hospitales de alta complejidad de Colombia, el germen aislado con mayor frecuencia en servicios de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y hospitalización fue *E. coli* seguido por *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.<sup>2</sup> En reportes de varias UCI de Colombia entre el 2009 y el 2012, el 63% de las bacterias aisladas correspondían a bacilos gram negativos.<sup>3</sup>

La frecuencia de las infecciones por bacilos gram negativos varía dependiendo del sitio de la infección y de la fuente de la misma,<sup>4</sup> es así como *E. coli* y *K. pneumoniae* se aíslan principalmente en muestras de orina, *K. pneumoniae* en muestras de sangre y tanto *P. aeruginosa* como *Acinetobacter baumannii* en secreciones respiratorias.<sup>3</sup>

La bacteriemia es una importante causa de morbilidad y mortalidad tanto en infecciones nosocomiales como en infecciones adquiridas en la comunidad.<sup>5</sup> Las infecciones por bacterias gram negativas representan cerca del 25 al 30% de todas las causas de bacteriemias.<sup>1</sup> Este porcentaje a su vez depende de varios factores como son: la región geográfica, el lugar de adquisición de la infección (comunidad vs nosocomial) y los factores de riesgo específicos de cada paciente, entre los cuales se incluyen comorbilidades como diabetes, enfermedad renal crónica, neutropenia e inmunosupresión.<sup>6</sup> Han sido descritos como factores independientes que aumentan la mortalidad: la edad avanzada, presentar neutropenia severa, alto índice de comorbilidad de Charlson y presentar choque séptico. A su vez el tratamiento empírico apropiado de manera temprana y la terapia antibiótica combinada han demostrado ser factores modificadores de la mortalidad.<sup>7-9</sup>

Las infecciones causadas por microorganismos multi-resistentes se asocian con aumento del tiempo de la estancia hospitalaria, mayores tasas de fracaso terapéutico, incremento de la mortalidad y el aumento en los costos derivados de la atención clínica que amenaza la sostenibilidad de cualquier sistema de salud.<sup>3</sup>

Los mecanismos descritos para la resistencia a los antibióticos incluyen producción de  $\beta$ -lactamasas, bombas de expulsión, cambios de la estructura del sitio blanco, modificación del antibiótico y mutaciones que alteran la expresión y/o funcionamiento de las porinas.<sup>10</sup> Dichos mecanismos pueden producirse aisladamente o combinarse, aumentando la probabilidad de resistencia.

Recientemente la resistencia bacteriana a carbapenémicos ha venido en aumento; diversas bacterias gram negativas en las que se incluyen *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* y *Enterobacter spp.* han

desarrollado resistencia a la mayoría de antibióticos disponibles, lo que ha generado limitación en las opciones terapéuticas.<sup>11</sup>

La prevalencia de multi-resistencia de bacterias gram negativas en el ámbito hospitalario para el 2008 en Estados Unidos fue del 74% para *A. baumannii*, 17% para *P. aeruginosa* y 13% para *E. coli* y *K. pneumoniae*. Sin embargo, se evidenció que las bacterias multi-resistentes también se presentan de forma importante en la comunidad, con una prevalencia del 11% para el mismo año.<sup>11</sup>

Según el último reporte de evolución de la resistencia antibiótica de bacilos gram negativos en Unidades de Cuidados Intensivos en Colombia generada por el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), para el año 2012 la tasa de resistencia a carbapenémicos por *E. coli* fue del 1,2%, para *K. pneumoniae* del 7%, alcanzando 12,8% para Ertapenem, *P. aeruginosa* de 30,5%, y *A. baumannii* del 37,1% a Imipenem y 98,8% a Meropenem. De acuerdo a lo anterior, se ha observado una tendencia al incremento de bacilos gram negativos multi-resistentes entre 2009 y 2012 y una amplia distribución en el país.<sup>3</sup>

El tratamiento para las bacteriemias por bacilos gram negativos, en especial por Enterobacterias, es cada vez más complejo debido al aumento de cepas multi-resistentes que no sólo se limitan al ámbito hospitalario, sino que también se encuentran colonizando a pacientes en la comunidad que tienen alta exposición a servicios de salud o viven en asilos.<sup>12</sup> Se conoce que la mortalidad secundaria a sepsis y choque séptico por gram negativos varía del 20 al 30%, por tal motivo la supervivencia depende del diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno y adecuado.<sup>13</sup>

Muchos estudios se han centrado en buscar predictores de mortalidad en pacientes con bacteriemia causadas por Enterobacterias productoras de carbapenemasas. Entre los predictores que más se han asociado son el pobre estado funcional al ingreso, la severidad de las condiciones de comorbilidad, la estancia en unidad de cuidados intensivos y la exposición previa a los antibióticos en periodos recientes de hospitalización. Los antibióticos previos que más se han relacionado son los  $\beta$ -lactámicos, las cefalosporinas, las quinolonas y los carbapenems. El trasplante de órgano sólido se ha asociado con aumento de cuatro veces el riesgo de muerte.<sup>8</sup>

En un estudio prospectivo observacional de 367 pacientes hospitalizados, se encontró un promedio de colonización del 18.5% en pacientes con estancia prolongada con una media de hospitalización de 14 días (0-152 días).<sup>8</sup>

La mortalidad por bacteriemia por estos gérmenes multi-resistentes oscila entre el 20 y el 70% variando de acuerdo al tipo de infección y población estudiada con un promedio del 45 al 50%. Se ha encontrado que la mortalidad es mayor cuando la bacteriemia es secundaria a infección pulmonar, posiblemente debido a la mala penetración a este tejido de algunos antibióticos.<sup>8</sup>

La importancia de evaluar los factores de riesgo hace posible diseñar estrategias de prevención y mejorar los desenlaces adversos. Varias escalas de severidad de la gravedad de la enfermedad y de las comorbilidades asociadas, han sido incluidos en los estudios de mortalidad de bacteriemia por Enterobacterias productoras de carbapenemasas, y se ha encontrado una fuerte relación entre mayor severidad y mortalidad. Las escalas más usadas en los estudios son el índice de comorbilidad de Charlson, escala APACHE II, escala APACHE III, escala de Pitt para bacteriemia y la escala SOFA.<sup>8</sup>

El estudio del Dr. Pournaras en Grecia publicado en 2011, describió 53 pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas, con una mortalidad registrada del 52% y la supervivencia fue mayor en pacientes con escala de APACHE II más bajos, con una significancia estadística. Otros factores estrechamente relacionados con la mortalidad fueron la edad, la estancia en UCI, presentación de choque séptico o sepsis severa y el uso de antibióticos no apropiados.<sup>7</sup>

Uno de los estudios de gran referencia a nivel mundial realizado en Italia por el Dr. Tumbarello, publicado en el 2012, que incluyó 123 pacientes, reportó una mortalidad a 30 días de 41.6%. Se encontró menor supervivencia en pacientes en los cuales se usó monoterapia antibiótica, presencia de choque séptico, inadecuado uso de antibiótico empírico inicial y escala de APACHE III alto. La terapia definitiva donde se realizó combinación con Tigeciclina, Colistina y Meropenem se asoció con menor mortalidad.<sup>9</sup>

En otro estudio realizado en Grecia por el Dr. Daikos con una población de 163 pacientes encontró una mortalidad a 28 días del 40%, reportando una supervivencia menor en los que se usó monoterapia antibiótica comparado con el uso de terapia combinada (55% vs 73%). En los que se utilizó carbapenémicos en la terapia combinada se relacionó con menor mortalidad. Otros factores asociados con menor supervivencia fue la presencia de choque séptico al ingreso, la edad mayor, un índice de comorbilidad de Charlson alto, neutropenia, bacteriemia poli-microbiana y enfermedad subyacente fatal.<sup>10</sup>

### **3.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la supervivencia de pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos hospitalizados en dos centros de tercer nivel de las ciudades de Pereira y Medellín?

---

Abreviaciones: APACHE (Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)



#### 4. JUSTIFICACIÓN

Las Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) son un grupo de bacterias particularmente problemáticas debido a la asociación frecuente con infecciones intrahospitalarias y elevada mortalidad.<sup>14</sup>

En la última década, la aparición de nuevos patrones de resistencia tanto en bacterias de la comunidad como nosocomiales, han generado un reto para el personal de la salud. La aparición de estas cepas multi-resistentes dentro de las instituciones de salud, creó un interés particular debido a sus repercusiones en la mortalidad de los pacientes.

Un ejemplo es la infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) la cual presenta una mortalidad a 30 días del 41,6% con factores de mal pronóstico asociados, como la presencia de choque séptico y el inicio inadecuado de terapia antibiótica.<sup>9</sup>

Sin embargo, está demostrado que el inicio precoz terapia antibiótica combinada y con actividad frente al germen y el óptimo control del foco infeccioso reduce significativamente las tasas de mortalidad,<sup>8</sup> lo anterior sólo se puede lograr si se cuenta con protocolos adecuadamente establecidos en la institución prestadora de servicios de salud.

Las bacteriemias por ERC se asocian con una alta mortalidad de un 46 a 52%, alcanzando valores de hasta un 70% en algunos estudios. Ciertos predictores se han asociado con menor tasa de supervivencia, entre los cuales se encuentran los índices de severidad de enfermedad como la escala de APACHE II y III, la escala de SOFA y otros que evalúan la carga de morbilidad del paciente como el índice de comorbilidad de Charlson. Otros predictores como la edad, la presencia de sepsis severa o choque séptico, el uso de la terapia antibiótica en monoterapia y la estancia en unidad de cuidados intensivos también se han asociado con mayor mortalidad.<sup>8</sup>

En el país existen pocos estudios que describan el comportamiento de bacteriemia por Enterobacterias resistente a carbapenémicos a nivel intrahospitalario, su asociación con el pronóstico y la supervivencia de los pacientes. Esto último es importante ya que al momento de enfrentarse a dichas infecciones el médico tiene herramientas para tomar decisiones respecto al tratamiento antibiótico adecuado, disminuyendo la aparición de nuevos mecanismos de resistencia y la mortalidad asociada.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la supervivencia de pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en dos centros de referencia de las ciudades de Pereira y Medellín entre el año 2012 y 2016.

### **5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes adultos hospitalizados con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
- Establecer el tiempo a evento (muerte) al alta hospitalaria en pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
- Identificar los factores de riesgo asociados a la muerte por bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
- Comparar los esquemas de antibióticos usados en la terapia definitiva de los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, en grupos que incluyan o no carbapenémicos y terapia antibiótica combinada.

## **6. MARCO TEÓRICO**

El avance de la tecnología en los cuidados de salud conlleva al aumento de los procedimientos médicos, estancias hospitalarias prolongadas, traslados y mayor número de ingresos a los servicios de alta complejidad y unidad de cuidados intensivos; esto a su vez incrementa las intervenciones quirúrgicas de emergencia, uso de nutrición parenteral, procedimientos invasivos de monitorización y de soporte médico como sonda nasogástrica, catéter venoso central y sonda vesical, además el uso de antibióticos de amplio espectro; todo esto ha permitido que la aparición de microorganismos multi-resistentes se convierta en un reto diagnóstico y terapéutico para la medicina actual.<sup>15</sup>

### **6.1. Bacterias:**

Las bacterias son organismos unicelulares dispersos en toda la naturaleza, con gran capacidad de adaptación al medio,<sup>16</sup> son los seres vivos más antiguos del planeta, existen en gran cantidad y son enormemente heterogéneas. Hay una estrecha relación entre estos microorganismos y la humanidad, la gran mayoría no producen ningún daño al ser humano, cumpliendo una acción inocua o benéfica. Un pequeño porcentaje se consideran patógenos y de acuerdo a la condición del huésped, pueden generar enfermedades en ocasiones leves y otras graves incluso hasta la muerte.<sup>17</sup>

### **6.2. Clasificación de las bacterias:**

Existen muchos métodos de clasificación de las bacterias, de acuerdo a sus características fenotípicas que comprenden aspectos microscópicos, macroscópicos, producción de enzimas, requerimiento de oxígeno, tipo de nutrición y adaptación al medio ácido-base; otro método de clasificación se realiza de acuerdo a características genotípicas por métodos moleculares basados en ácidos nucleicos (hibridación, amplificación génica, digestión enzimática), métodos moleculares no basados en ácidos nucleicos (cromatografía y electroforesis) y relación de nucleótidos (guanina/citosina) que ofrecen una capacidad de discriminación mucho mayor y son de utilidad en la precisión del diagnóstico cuando la visualización y el cultivo no son suficientes, además estos métodos son más rápidos ya que no se necesita que crezca el germen en el cultivo.<sup>15,16</sup>

Se pueden clasificar taxonómicamente en divisiones, clases, órdenes, familias, géneros y especies. Un sistema de clasificación frecuente usado en la práctica clínica depende de su tipo de pared celular que se determina de acuerdo a si se tiñen o no con tinciones especiales y posteriormente se determina ciertas reacciones enzimáticas de acuerdo al género al que pertenezca,<sup>16</sup> dando lugar a dos grupos grandes de clasificación: bacterias gram positivas y gram negativas.<sup>15</sup>

El uso de medicamentos antimicrobianos selecciona las cepas de microorganismos con ventajas genéticas. La resistencia bacteriana es ahora un nuevo fenómeno, los genes de resistencia bacteriana están omnipresentes en la naturaleza e interactúan con un complejo ecosistema.<sup>18</sup>

La multi-resistencia antibiótica ha incrementado sustancialmente en el mundo, la globalización hace que estas bacterias se propaguen fácil y rápidamente.<sup>19</sup> Este fenómeno no está sólo restringido al escenario de los centros de cuidados en la salud. La emergencia de infecciones adquiridas en la comunidad por gérmenes multi-resistentes han venido en incremento, convirtiéndose en un problema de interés epidemiológico.<sup>20</sup>

Hace más de veinte años las bacterias gram positivas eran dominantes en relación a infecciones multi-resistentes; a través del tiempo, las bacterias gram negativas han aumentado en frecuencia superando esta proporción.<sup>21</sup> De los conocidos patógenos "ESKAPE", identificados como las amenazas emergentes más importantes en la resistencia a los antimicrobianos (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter species*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter species*), la mayoría son gram negativas.<sup>22</sup> Estas a su vez han desarrollado resistencia a la mayoría de antibióticos disponibles.<sup>23</sup>

### **6.3. Resistencia a carbapenémicos:**

Los mecanismos de resistencia a los antibióticos de las bacterias gram negativas, incluyen producción de  $\beta$ -lactamasas, bombas de expulsión, cambios de la estructura del sitio blanco, modificación del antibiótico y mutaciones que alteran la expresión y/o funcionamiento de las porinas.<sup>23</sup>

Las bacterias multi-resistentes son los patógenos más frecuentes de infección nosocomial, ya que estos pueden sobrevivir por periodos prolongados en el ambiente y ser transmitidos fácilmente entre los pacientes a través de las manos de los trabajadores de la salud.<sup>24</sup> En un estudio de prevalencia realizado en 1265 unidades de cuidados intensivos de 75 países, el 51% fueron clasificados como infectados el día del estudio, con una tasa de mortalidad del 25,3% implicando costos incalculables para los sistemas de salud.<sup>25</sup>

Los carbapenems (Meropenem, Ertapenem, Imipenem, Doripenem) desempeñan un rol importante en nuestro armamentario antibiótico, de muchos de los  $\beta$ -lactámicos, los carbapenems poseen un amplio espectro de actividad y gran potencia contra bacterias gram positivas y gram negativas, demostrando un espectro in vitro de penicilinas, cefalosporinas e inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, todos combinados; infortunadamente la reciente emergencia de los patógenos multi-resistentes, amenaza seriamente esta clase de medicamentos que salvan vidas. Varios estudios recientes muestran cómo la resistencia a carbapenémicos está incrementando a través del mundo.<sup>11</sup>

Los mecanismos de resistencia contra los carbapenems, incluyen producción de  $\beta$ -lactamasas, bombas de flujo, mutaciones de los sitios de expresión y porinas, y frecuentemente, combinación de estos mecanismos que ocasionan muy altos niveles de resistencia.<sup>11</sup>

Las más importantes carbapenemasas son categorizadas en tres tipos de enzimas: la KPC, que fue la primera descrita en Estados Unidos, pero ahora con distribución mundial, las metalo- $\beta$ -lactamasas tipo VIM, IMP y NMD y la tercera, OXA que predomina en los países mediterráneos. Cada una de estos tres tipos de enzimas, cuenta con muchos subtipos.<sup>26</sup>

Las bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos más frecuentes son *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.<sup>11</sup>

Datos del CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) muestran como la infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, ha incrementado del 2% en el 2001 al 10% en el 2011, en el Reino Unido la prevalencia de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos alcanza valores entre un 2 y un 8%.<sup>27</sup> y alcanzando cifras tan altas como un 40% en India.<sup>27,28</sup>

Hay bacterias como *el Acinetobacter Baumannii* con alta frecuencia de resistencia a carbapenémicos que van desde 40,4% hasta un 87%. La mortalidad asociada a con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* sensible al Imipenem es del 12,5% aumentando hasta 57,7% en no sensible a este antibiótico.<sup>20</sup>

*Pseudomonas aeruginosa* contribuye del 2 al 6% de las bacteriemias y puede alcanzar frecuencia en resistencia a carbapenémicos hasta de un 31%.<sup>29</sup> *Stenotrophomonas maltophilia* es resistente a todos los carbapenémicos por producción endógena de carbapenemasas.<sup>27</sup> Hay reportes donde la mortalidad atribuible a las bacterias productoras de carbapenemasas puede llegar hasta un 67%.<sup>26</sup>

#### **6.4. Factores de riesgo para infección por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos:**

Las Enterobacterias Resistentes a Carbapenémicos (ERC) pueden surgir de cepas previamente sensibles gracias a la adquisición de genes por otras bacterias. Tal vez uno de los factores de riesgo más importante pero no esencial, es el uso previo de antibióticos de amplio espectro como las Cefalosporinas y/o Carbapenémicos.<sup>9</sup>

Por otro lado, se han descrito una serie de factores predisponentes que se asocian a un riesgo más elevado de adquirir infecciones por ERC, como son: edad avanzada, severidad de la patología de base, uso de dispositivos invasivos, trasplante de órganos, ventilación mecánica invasiva, trauma, malignidad asociada, diabetes mellitus y estancia hospitalaria prolongada.<sup>8,9</sup>

En un estudio en Grecia de publicación reciente (2014) de 205 pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, la fuente de la bacteriemia fue en el 43% de origen pulmonar, el 29% de origen abdominal, el 22% secundario al uso de catéteres intravasculares, el 19% de origen urinario, el 6% de tejidos blandos o piel y el 3% del sistema nervioso central. La mayoría ocurrió en unidades de cuidados intensivos, con una mortalidad por cualquier causa a 28 días del 40%.<sup>10</sup>

## 6.5. Diagnóstico de infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos:

La detección y diagnóstico de ERC es difícil ya que con frecuencia las cepas aisladas no muestran siempre un MIC (Concentración Inhibitoria Mínima - por sus siglas en inglés) que se encuentran en el rango de resistencia. Lo anterior sumado a la ausencia de mecanismos de prevención de transmisión intrahospitalaria de estos microorganismos, lleva a un alto porcentaje de infecciones asociadas a los cuidados de salud por ERC.<sup>30</sup>

Los valores de MIC se obtienen por AST (Antimicrobial Susceptibility Testing) con técnicas como dilución en agar y dilución en caldo, las cuales son más sensibles que otras técnicas como la difusión en disco. Sin embargo, la sensibilidad a Ertapenem por esta última técnica ha demostrado ser la más sensible para la detección de ERC. Por otro lado, la dilución es la técnica más útil para detección de resistencia a Meropenem, Doripenem e Imipenem.<sup>30</sup>

En general, un MIC > 0,5 mg/L para Ertapenem, MIC > 1 mg/L para Imipenem, Doripenem y Meropenem son una alerta para sospechar ERC. Sin embargo, hay puntos de corte establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) descritos en la tabla 1.<sup>30,31</sup>

**Tabla 1.**

*Puntos de corte para detección de ERC estandarizados CLSI y EUCAST (Valores de MIC mg/L) para el año 2012 a 2016*

Año 2012 a 2016	CLSI		EUCAST	
	Sensible ( $\leq$ )	Resistente ( $\geq$ )	Sensible ( $\leq$ )	Resistente ( $\geq$ )
Imipenem	1	4	2	8
Meropenem	1	4	2	8
Ertapenem	0,5	2	0,5	1
Doripenem	1	4	2	8

Abreviaciones: ERC (Enterobacterias resistentes a carbapenems) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Fuente: Adaptación: [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_y\\_/www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2017](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_y_/www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2017).

Existen otros métodos para la detección de ERC que pueden en algunas ocasiones mejorar la agudeza diagnóstica en bacterias particulares, como es la Inhibición por Ácido Borónico para *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC). Otras técnicas descritas son el Test de Hodge modificado, la inhibición por EDTA y el método de Kirby-Bauer, entre otras.<sup>30,31</sup>

## 6.6. Factores pronósticos de mortalidad:

Varios estudios se han centrado en establecer factores de riesgo que estén asociados como predictores de mortalidad en los pacientes que se presentan con este tipo de bacteriemias; entre los cuales muchos han coincidido en que están relacionados con la edad avanzada, estar gravemente enfermo, presentar comorbilidades severas o múltiples, estancias hospitalarias prolongadas, admisión en unidad de cuidados intensivos, requerimiento de ventilación mecánica, requerimiento de hemodiálisis, entre otros factores. Los factores que se han relacionado con mayor peso como predictores de mortalidad son tener una edad avanzada, estancia en UCI, el uso de terapia antiobiotica empírica o definitiva no adecuada y la presencia de comorbilidades serias.<sup>8</sup>

### 6.6.1. Índice de comorbilidad de Charlson:

Desde 1987, el Dr. Mary Charlson presentó un estudio prospectivo aplicable como método de clasificación de condiciones comórbidas en pacientes adultos hospitalizados, las cuales pudieran predecir el riesgo de mortalidad en un tiempo determinado. Esta escala fue realizada con seguimiento a un año y posteriormente a diez años; el estudio inicial se realizó con 607 pacientes, reportando tasas de mortalidad con valores entre un 12% y un 85% a un año, asociando a mayor carga de morbilidad menor supervivencia.<sup>32</sup> Ver tabla 2.

**Tabla 2.**

*Mortalidad a un año. Índice de comorbilidad de Charlson (año 1986)*

Score	Mortalidad a 1 año
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
≥5	85%

Convenciones: ≥ (mayor a)

Fuente: Adaptación de Charlson ME, J Chron Dis 1987; 40(5):373-83.

Con el tiempo, el índice de comorbilidad de Charlson (*Tabla 3*), ha sido validada en múltiples patologías y en diferentes campos de la medicina. Ha sido aplicada en pacientes con patologías clínicas, enfermedades diversas, agudas o crónicas, pacientes ambulatorios u hospitalizados y en condiciones quirúrgicas pre o posoperatorias.

Así mismo esta escala ha sido estudiada en pacientes que presentan bacteriemia y entre ellos, hay estudios en pacientes infectados por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos que incluyen esta herramienta.<sup>8</sup> En Israel el Dr. Hussein realizó un estudio retrospectivo de casos y controles con 240 pacientes, con infección por *Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenémicos vs 103 pacientes con infecciones por el mismo germen, pero resistente a carbapenems, y en éste documentó que un índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 5$  fue un predictor independiente asociado a mortalidad.<sup>33</sup> Otros estudios como el del Dr. Ben-David realizado en Israel y el del Dr. Capone en Italia reportaron que un alto índice de comorbilidad de Charlson se asoció como factor independiente de mortalidad.<sup>34,35</sup>

**Tabla 3.**  
*Índice de comorbilidad de Charlson*

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	PUNTOS
Infarto agudo de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad cerebrovascular (sin hemiplejía)	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Úlcera gastroduodenal	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Hepatopatía crónica leve	1
Diabetes Mellitus sin complicaciones	1
Diabetes Mellitus con lesión de órgano diana	2
Enfermedad cerebrovascular (con hemiplejía)	2
Insuficiencia renal crónica moderada a severa	2
Tumor sólido no metastásico	2
Leucemia	2
Linfoma, mieloma múltiple	2
Hepatopatía crónica moderada/severa	3
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	<b>0-39</b>

Abreviaciones: SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida)

Fuente: Adaptación de Charlson ME, J Chron Dis 1987; 40(5):373-83.

#### 6.6.2. Escala de bacteriemia de Pitt:

La escala de bacteriemia de Pitt (*the Pitt bacteriemia score*) es una escala fisiológica alternativa (Tabla 4) usada en población críticamente enferma, principalmente en las unidades de cuidados intensivos, que ha sido validada frente a otras escalas en pacientes con bacteriemias y se ha considerado una herramienta mucho más sencilla y reproducible, ya que utiliza parámetros clínicos sin requerir variables de



laboratorio o imágenes para su realización y puede ser aplicada a la mayoría de pacientes. Esta escala ofrece una sensibilidad y especificidad para determinar mortalidad intrahospitalaria comparable con el índice de comorbilidad de Charlson, la escala APACHE II y APACHE III (*Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System*).<sup>36</sup>

**Tabla 4.**  
*Escala de bacteriemia de Pitt*

VARIABLES	PUNTOS
TEMPERATURA	
< 35 °C	2
35.1 - 36 °C	1
36.1 - 38.9 °C	0
39 - 39.9 °C	1
>40 °C	2
TENSIÓN ARTERIAL	
A. Caída de la TAS de 30 mmHg o 20 mmHg de la TAD	2
B. Uso de medicamentos vasoconstrictores	2
C. TAS < 90 mmHg	2
ESTADO MENTAL	
Alerta	0
Desorientado	1
Estuporoso	2
Coma	4
OTROS	
Ventilación mecánica artificial	2
Repercusión cardíaca	4
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	<b>0-14</b>

Abreviaciones: TAS (Tensión Arterial Sistólica), TAD (Tensión Arterial Diastólica), °C (grados centígrados), mmHg (milímetros de mercurio).

Fuente. Adaptación de Rhee JY; SHOCK 2009; 31(2):146-50.

Algunos estudios realizados con la escala de bacteriemia de Pitt con infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, han reportado ser un fuerte predictor independiente de mortalidad, encontrando una mayor asociación con valores muchos altos, con OR (*Odds Ratio*) y HR (*Hazard Ratio*) de 1.33 por cada punto de incremento del score.<sup>36,37</sup>

### 6.6.3. Tratamiento de Enterobacterias resistentes a carbapenems:

Estudios han reportado que el tratamiento antibiótico con un solo agente en este tipo de infecciones, es un predictor independiente de mortalidad, mientras que la utilización de terapia combinada está relacionada con aumento en la supervivencia y parece ser más pronunciado cuando un carbapenémico es incluido en el régimen terapéutico. Los estudios demuestran además que usar uno o más antibióticos apropiados (definidos por su sensibilidad in vitro en los cultivos) se ha asociado a mejores desenlaces y aumento en la supervivencia.<sup>38</sup>

## **7. ASPECTOS METODOLÓGICOS**

### **7.1. TIPO DE ESTUDIO:**

Se planteó un estudio de cohorte retrospectivo en dos centros de referencia de alta complejidad, que permitiera identificar la supervivencia al alta hospitalaria en pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

### **7.2. MÉTODOS:**

#### **7.2.1. Población a estudio:**

Registros de pacientes que estuvieron hospitalizados en los dos centros de referencia, el Hospital Universitario San Jorge de la ciudad de Pereira y el Hospital Pablo Tobón Uribe de la ciudad de Medellín, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016 y se les hubiera encontrado bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

#### **7.2.2. Muestra:**

No se calculó muestra, se incluyeron todos los registros de pacientes atendidos en dichos centros y que tuvieran bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

#### **7.2.3. Unidad de análisis:**

Cada uno de los registros de los individuos que cumplieron los criterios de inclusión, con hemocultivos positivos para Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en la cohorte comprendida entre los años 2012 a 2016.

#### **7.2.4. Criterios de inclusión:**

- Registros de pacientes que tuvieran 18 o más años de edad.
- Hallazgo de hemocultivos positivos para Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
- Que hayan estado hospitalizados en las instituciones durante el periodo de tiempo correspondiente al estudio.
- Los hemocultivos que fueran positivos, además corroborados por alguna de las pruebas fenotípicas que exige el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

#### **7.2.5. Criterios de exclusión:**

- Registros de mujeres en embarazo o posparto tardío (hasta 6 meses posparto).
- Registros de pacientes de quienes no se lograra recopilar todos los datos y variables necesarias para el estudio.
- Pacientes remitidos de otras instituciones con diagnóstico de infección activa por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

#### **7.2.6. Lugar y área de reclutamiento:**

- Hospital universitario San Jorge (Pereira, Colombia)
- Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia)

#### **7.2.7. Técnica de recolección de la información:**

Prevía aprobación por el Comité Curricular del programa de Especialización de Medicina Interna de la Universidad Tecnológica de Pereira y autorización por el comité de ética o dirección médica de cada institución, se recolectó la información a través de los datos suministrados por cada uno de los laboratorios. En esta base de datos se filtraron los resultados de los hemocultivos que fueron reportados como positivos para Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en el periodo de tiempo correspondiente que cumplieron con los criterios de inclusión.

La identificación de las Enterobacterias en los hemocultivos y pruebas de sensibilidad fueron realizados en los dos centros de referencia del estudio, por personal calificado de cada laboratorio de acuerdo a los protocolos de estandarización para el diagnóstico de estas bacterias.

En el Hospital Pablo Tobón Uribe se utilizó el instrumento semi-automatizado de identificación bacteriana y susceptibilidad antimicrobiana *Vitek® 2* y en el Hospital Universitario San Jorge se utilizó el instrumento semi-automatizado de identificación bacteriana y susceptibilidad antimicrobiana *MicroScan WalkAway®*. Los dos sistemas se encontraban estandarizados con los parámetros de corte de susceptibilidad y resistencia con las MIC establecidas por el CLSI para cada año.

Posteriormente se realizó evaluación de los cultivos considerados positivos con estudios confirmatorios como el Test modificado de Hodge, Test de Kirby-Bauer o Test de Ácido Borónico. Sólo los que fueron reportados al final como resistentes a algún carbapenems, que tuvieran pruebas fenotípicas confirmatorias y que el laboratorio de cada institución hubiera determinado que era resistente a los carbapenémicos, se incluyeron en el estudio.

Además, se revisó en la historia clínica de las instituciones los datos estipulados por las variables definidas a evaluar.

Estas historias clínicas de los pacientes, fueron utilizadas bajo autorización y consentimiento informado del Hospital Universitario San Jorge de Pereira y el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, con la aclaración de que no ser divulgados los nombres ni documentos de identidad de los pacientes y la información obtenida fue utilizada solamente con fines académicos e investigativos. (Ver Anexo 1 y 2)

La recolección de la información fue realizada por el investigador principal del estudio (residente de Medicina Interna de la Universidad Tecnológica de Pereira). Se determinó de esta base de datos la consistencia y la calidad de la información en un segundo filtro realizado por el Fellow y los especialistas en infectología y un epidemiólogo, en caso de encontrarse errores o inconsistencias a la hora de realizar el análisis de la información se procedió a determinar de nuevo la información en la historia clínica. El recurso humano consistió en el autor principal (médico residente de Medicina Interna) y por médicos especialistas (un internista Fellow en Infectología y un Magíster en epidemiología con doctorado en Salud Pública). El recurso financiero fue aportado por los investigadores.

## **7.2.8. Variables**

### **7.2.8.1 Variables socio-demográficas**

Edad, fecha del año de nacimiento, sexo, EPS (Entidad Prestadora de Salud), municipio de procedencia, institución prestadora de salud (lugar de la atención).

### **7.2.8.2 Variables clínicas**

- Fecha de ingreso a la institución, fecha de egreso de la institución, antecedentes personales como: Hipertensión arterial, diabetes mellitus con o sin complicaciones vasculares, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral, hemiplejía, demencia, enfermedad hepática leve, enfermedad hepática moderada o severa, enfermedad renal moderada o severa, enfermedad ulcerosa gastrointestinal, enfermedad vascular periférica, enfermedad del tejido conectivo, linfoma, mieloma múltiple, leucemia, tumor sólido no metastásico, tumor sólido metastásico, VIH/SIDA (Virus de la Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) y estar en terapia de hemodiálisis en el momento del ingreso.
- Signos vitales en el momento de la sospecha de la bacteriemia (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, temperatura, saturación de oxígeno y estado de conciencia).
- En el momento de la sospecha de la bacteriemia y en el momento de la toma de los hemocultivos que fueron positivos se documentó si presentó paro cardíaco, requerimiento de vasopresores, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, estancia o traslado a unidad de cuidados intensivos o unidad de cuidados especiales.

- Nombre de las Enterobacterias y otras bacterias aisladas en los hemocultivos, su sensibilidad en el antibiograma a Meropenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Tigeciclina, Colistina, Ciprofloxacina, Amikacina y Gentamicina.
- Nombre del antibiótico o antibióticos empíricos iniciados en el paciente, fecha de inicio y fecha de finalización de la terapia empírica, nombre del antibiótico o antibióticos definitivos iniciados en el paciente, fecha de inicio y fecha de finalización de la terapia definitiva para cada antibiótico.
- Origen del foco infeccioso, si está asociado a uso de catéteres venosos centrales, uso de dispositivos urinarios, neumonía, origen intra-abdominal u otros.
- Presencia de falla renal aguda y requerimiento de terapia dialítica durante la hospitalización.
- Muerte y fecha de la muerte intrahospitalaria.

*Ver definición de variables sociodemográficas y clínicas (ver Anexo 3)*

### **7.3. PLAN DE ANÁLISIS**

#### **7.3.1. Tratamiento de los datos y análisis estadístico:**

Para la recolección de la información se revisaron los hemocultivos, antibiogramas y las historias clínicas completas de la base de datos de cada institución.

La información de las variables fue tabulada en una tabla de Excel 2013 ® para Windows 8.1 ®. Se exportó la base de datos al programa Stata ® para su análisis univariado y bivariado; se editaron datos anómalos de la base de datos y se identificó tanto sesgos como los confusores para determinar la manera en que estos afectan el análisis.

Las variables cuantitativas se resumieron como medias con sus desviaciones estándar ( $\pm DE$ ). Las variables cualitativas fueron resumidas como proporciones (%) o prevalencias (%), con sus correspondientes intervalos de confianza (IC 95%).

El análisis de supervivencia que se realizó corresponde al tiempo transcurrido desde un tiempo  $t_0$  hasta un tiempo  $t_k$ , donde la sobrevivencia es la diferencia de  $t_k - t_0$ . La variable de interés o desenlace equivale a la defunción atribuible a la bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos hasta el alta de la institución.

Con el programa estadístico se logró conocer entonces la función  $S(t) = P(T > t)$  que sería la probabilidad de que una persona sobreviva un tiempo más largo que  $t$ , esto quiere decir que  $S(t)$  da la probabilidad que la variable  $T$  exceda un tiempo

específico  $t$ . También se identificó Hazard o  $h(t)$  que es un potencial instantáneo de que en un tiempo específico se presenta la falla o desenlace. Esto se calculó a través de un log rank test y el análisis multivariado se realizó a través de un análisis de regresión PH de Weibull con HR (Hazard Ratio).

## **8. ASPECTOS BIOÉTICOS**

La presente investigación se realizó por medio de estudios que emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, en los cuales no se hizo ninguna intervención o modificación intencionada o no intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en ella directa o indirectamente, y con base en el artículo 11 de la resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social se clasifica como una investigación sin riesgo.<sup>39</sup>

Como investigadores en formación y personas que en un futuro nos desempeñaremos en el área de la salud, somos conscientes de la importancia de los principios bioéticos por lo cual todos y cada uno de ellos fueron respetados durante el transcurso de la investigación.

1. Autonomía: con el permiso de la IPS se tomó la información que ésta nos brindó para analizarla con ánimo científico, además nunca se divulgaron los nombres ni cualquier otro tipo de información personal sobre los pacientes que fueron objeto de la investigación.
2. Beneficencia: la investigación tuvo resultados inmediatos que no beneficiaron a los pacientes objeto de la investigación sino a futuros pacientes, nos permitió evaluar la evolución de las alternativas terapéuticas de acuerdo al desenlace de los pacientes.
3. No maleficencia: ningún paciente se vio afectado de manera negativa por nuestra investigación.<sup>39</sup>

## **9. ASPECTOS MEDIO AMBIENTALES**

Considerando la importancia de preservar nuestro hábitat durante el desarrollo de esta investigación, se llevará a cabo un manejo adecuado de los recursos que se utilicen para preservar el medio ambiente.

Teniendo en cuenta el protocolo de Kyoto desarrollado en la convención Marco de las Naciones Unidas sobre el cambio climático,<sup>40</sup> se asume el compromiso de no implicar daño al ecosistema, por lo cual se utilizará el mínimo de papel, manejando la mayoría de la información (formatos, borradores, documentos, archivos y demás escritos) por medios magnéticos y electrónicos, de ser necesario imprimir, se recurrirá al uso de papel reciclable o ecológico promoviendo así la conservación del planeta, reduciendo el impacto ambiental y cumpliendo con las medidas de protección del medio ambiente.



## 10. RESULTADOS

Para obtener la información del estudio, se revisaron los hemocultivos de pacientes adultos con reporte de Enterobacterias del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín y el Hospital Universitario San Jorge de Pereira entre el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2016. Se registraron en total 2521 hemocultivos positivos de los cuales 132 (5,23%) fueron resistentes a algún carbapenems. (Tabla 5)

**Tabla 5.**

*Hemocultivos positivos a Enterobacterias año 2012 a 2016*

Hemocultivos positivos	HPTU		HUSJ		Total	
Enterobacterias	1669	66,2%	852	33,8%	2521	100%
Enterobacterias resistentes a carbapenems	40	1.2%	92	10.8%	132	5,23%
Confirmación fenotípica de Enterobacterias con resistencia a carbapenems	36	1%	71	8,33%	107	4,24%

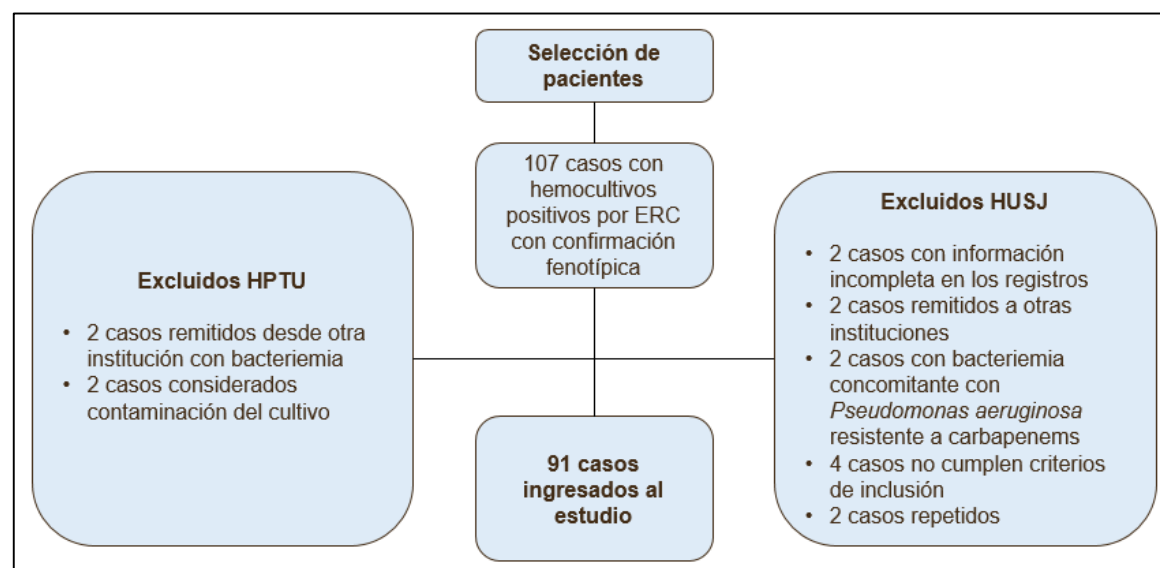
Abreviaciones: HPTU (Hospital Pablo Tobón Uribe), HUSJ (Hospital Universitario San Jorge)

Fuente: Elaboración propia.

En total con pruebas confirmatorias y con los criterios de inclusión y exclusión, se documentaron 91 casos, los cuales se llevaron al análisis final. (Figura 1)

**Figura 1.**

*Esquema general del estudio.*



Abreviaciones: ERC (Enterobacterias resistentes a carbapenems), HPTU (Hospital Pablo Tobón Uribe), HUSJ (Hospital universitario San Jorge).

Fuente: Elaboración propia.

## 10.1. ANÁLISIS UNIVARIADO

### 10.1.1. Características socio-demográficas

Los 91 casos que se incluyeron en el estudio, el 35% son del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín (n=32) y el 65% del Hospital Universitario San Jorge de Pereira (n=59). El 57% correspondieron a hombres (n=52). La edad promedio fue de  $54.9 \pm 18.8$  años (rango 20-97 años). El 80% de los pacientes pertenecían al régimen subsidiado del Sistema de Seguridad General en Salud de Colombia (n=73) y el 20% restante pertenecían al sistema contributivo (n=18). El lugar de procedencia de los pacientes atendidos correspondía en un 45% a la ciudad de Pereira y el 19% a la ciudad de Medellín. Ver tabla 6.

**Tabla 6.**  
*Características socio-demográficas*

Institución	Número	%
Hospital Universitario San Jorge	59	65
Hospital Pablo Tobón Uribe	32	35
Sexo	Número	%
Masculino	52	57
Femenino	39	43
Régimen de afiliación	Número	%
Subsidiado	73	80
Contributivo	18	20
Edad (años)	Número	DE
Media	54.9	18.8
Mediana	55	
Rangos	20-97	
Rango Intercuantil (25-75)	38-70	
Rangos de edad (años)	Número	%
18-30	10	11
31-40	14	15,4
41-50	14	15,4
51-60	21	23,1
61-70	11	12
71-80	11	12
81-90	8	8,8
91-100	2	2,2
Municipio de procedencia	Número	%
Pereira (Risaralda)	41	45
Otros municipios de Risaralda <sup>a</sup>	11	12
Medellín (Antioquia)	17	19
Otros municipios de Antioquia <sup>b</sup>	8	9
Otros municipios <sup>c</sup>	14	15

<sup>a</sup> Municipios del departamento de Risaralda diferentes a Pereira, <sup>b</sup> Municipios del departamento de Antioquia diferentes a Medellín, <sup>c</sup> Municipios fuera de los departamentos de Antioquia y Risaralda  
Fuente: elaboración propia

## 10.1.2. Características clínicas

### 10.1.2.1. Comorbilidades

El 83.5% de los pacientes (n=76) tenían por lo menos una comorbilidad. El índice de comorbilidad de Charlson promedio fue de  $3 \pm 2,4$  puntos (rangos 0-9). El 42% de los pacientes se encontraba entre un rango de 1-2 (n=39). Ver otras descripciones de comorbilidades y del índice de Charlson en la tabla 7.

El porcentaje de pacientes que tenían antecedentes de enfermedad renal crónica y se encontraban en hemodiálisis en el momento del ingreso a las instituciones fue de 2.2% (n=2).

**Tabla 7.**

*Frecuencia de comorbilidades y del índice de comorbilidad de Charlson en los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenems.*

Comorbilidades	Número	%
Comorbilidad presente	76	83,5
Número de comorbilidades	Número	%
0-2	76	83,6
$\geq 3$	15	16,4
Índice de comorbilidad de Charlson	Número	DE
Media	3,01	2,4
Mediana	2	
Rangos	0-9	
RIQ (25-75)	2-5	
Frecuencia del índice de comorbilidad de Charlson por puntos	Número	%
0	15	16,5
1	6	6,6
2	33	36,3
3	7	7,7
4	6	6,6
5	4	4,4
6	9	9,9
7	6	6,6
8	4	4,4
9	1	1,1

Abreviaciones: RIQ (rango intercuantil).

Convenciones: % (porcentaje),  $\geq$  (mayor o igual).

Fuente: elaboración propia

En los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, los antecedentes patológicos en orden de frecuencia fueron: Hipertensión arterial 26.4%, tumor sólido 20.1%, leucemia 16.5%, enfermedad renal

crónica moderada a severa 14.3% y diabetes mellitus 11% y otros antecedentes patológicos que se describen en la tabla 8.

**Tabla 8.**

*Antecedentes patológicos de los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenems*

<b>Antecedentes patológicos</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
Hipertensión arterial	24	26,4
Tumor sólido	19	20,1
Leucemia	15	16,5
Enfermedad renal crónica moderada a severa	13	14,3
Diabetes Mellitus	10	11
Linfoma	8	8,8
VIH/SIDA	8	8,8
Enfermedad cerebrovascular	8	8,8
Enfermedad hepática moderada a severa	5	5,5
Enfermedad ulcerosa gastrointestinal	4	4,4
Infarto agudo de miocardio	3	3,3
Insuficiencia cardiaca congestiva	3	3,3
Enfermedad vascular periférica	2	2,2
Demencia	1	1,1
Enfermedad del tejido conectivo	1	1,1

*Abreviaciones: VIH/SIDA (Virus de la Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida)*

*Convenciones: , % (porcentaje), N° (número)*

*Fuente: elaboración propia*

#### **10.1.2.2. Condición clínica**

En el momento en el cual se sospecha la bacteriemia en los pacientes y se realiza el hemocultivo, el 67% de los pacientes se encontraban alertas (n=61) y el 33% presentaban alteración del estado mental. El 7.7% (n=7), presentaron paro cardíaco con reanimación cerebro-cardiopulmonar exitosa en el momento; el 41.8% (n=38) requirió soporte vasopresor y el 38.5 % (n=35) requirió ventilación mecánica por lo menos en las 48 horas después de la toma de los hemocultivos. El 56% (n=51) de los pacientes necesitó traslado o se encontraba en unidad de cuidados intensivos o intermedios durante el transcurso de la bacteriemia.

#### **10.1.2.3. Signos vitales**

En el momento de la sospecha diagnóstica de la bacteriemia y en el cual se toman los hemocultivos, la frecuencia cardiaca promedio fue de 103 latidos por minuto, la media de otros signos vitales fue: frecuencia respiratoria de 20 por minuto, presión arterial sistólica de 113 mmHg, presión arterial diastólica de 87 mmHg y temperatura corporal de 37.5 grados centígrados. Ver tabla 9.

#### 10.1.2.4. Estado mental

El 67% (n=61) de los pacientes tenían un estado mental alerta en el momento de la sospecha de la bacteriemia; el 9.9% (n=9) se encontraba somnoliento, el 3.3% (n=3) estuporoso y el 19.8% (n=18) en estado de coma.

**Tabla 9**

*Signos vitales de los pacientes en el momento de la sospecha diagnóstica de bacteriemia.*

	FC	FR	T	PAS	PAD	SatO2
Mínima	53	12	34	60	30	74
Máxima	156	46	40,3	171	99	99
DE	23,2	5,45	1,26	23,6	15,1	4,1
Media	103	20	37,5	113	64,2	93,6
Mediana	102.5	20	37,5	113	63	94
Percentil 25	84,2	18	35,5	98	55	92
Percentil 75	117	22	38,5	128	76	96

Abreviaciones: FC (Frecuencia Cardíaca por minuto), FR (Frecuencia Respiratoria por minuto), T (Temperatura en grados centígrados), PAS (Presión Arterial Sistólica en mmHg), PAD: (Presión Arterial Diastólica en mmHg) SatO2: (Saturación de Oxígeno en porcentaje).

Fuente: elaboración propia

#### 10.1.3. Escala de bacteriemia de Pitt

El 53% (n=49) de los pacientes tenían una escala de bacteriemia de Pitt  $\leq 2$ . La media fue de 3.24 puntos, la mediana fue 2, rango entre 0 y 13. Rango intercuantil 25-75 (0-6 puntos). Ver otras descripciones de la escala en la tabla 10.

**Tabla 10.**

*Frecuencia por puntos en la escala de bacteriemia de Pitt*

Escala	Frecuencia (N°)	%
0	31	34,1
1	6	6,6
2	12	13,2
3	7	7,7
4	8	8,8
5	3	3,3
6	4	4,4
7	2	2,2
8	12	13,2
9	2	2,2
10	2	2,2
11	0	0,0
12	1	1,1
13	1	1,1

Fuente: elaboración propia

#### 10.1.4. Días de hospitalización

El promedio de días de hospitalización de los pacientes por cualquier causa fue de  $37.2 \pm 29.3$  días, con rangos entre 0 – 150 días. Rango intercuantil 25-75 (19-47 días).

#### 10.1.5. Tipo de Enterobacteria aislada en el hemocultivo

Todas las Enterobacterias son resistentes a algún carbapenémico y con pruebas fenotípicas confirmatorias. En total se aislaron 10 tipos de Enterobacterias diferentes, el germen más frecuentemente aislado fue la *Klebsiella pneumoniae* con un 59.3% (n=54), seguido del *Enterobacter cloacae complex* en un 15.4% y la *Escherichia coli* en un 7.7% (n=7). En la tabla 11 se reportan todas las Enterobacterias aisladas por orden de frecuencia.

**Tabla 11.**

*Frecuencia de las Enterobacterias resistentes a carbapenems hallados en los hemocultivos*

Tipo de Enterobacteria	Frecuencia	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	54	59,3
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	14	15,4
<i>Escherichia coli</i>	7	7,7
<i>Aeromonas hydrophila</i>	5	5,5
<i>Serratia marcescens</i>	4	4,4
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3,3
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1,1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,1
<i>Morganella morganii</i>	1	1,1

Fuente: elaboración propia

#### 10.1.6. Infección poli-microbiana y gérmenes aislados

De los 91 pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenems, se encontró en el 15.4% (n=14) otra bacteria en el hemocultivo, los cuales tenían patrón multi-sensible a los antibióticos. No se incluyó en el estudio infecciones poli-microbianas con otro germen resistente. Ver tabla 12.

#### 10.1.7. Patrones de resistencia a los antibióticos

Todas las bacterias eran resistentes a algún carbapenems. Las Enterobacterias fueron resistentes al Meropenem y al Imipenem en un 80.2%, al Ertapenem en un 69.2% y al Doripenem en un 49.5%. No obstante, con el Ertapenem y el Doripenem se encontró mayor frecuencia de no reporte en el antibiograma. Ver tabla 13.

**Tabla 12.**

*Frecuencia de otras bacterias halladas en el hemocultivo (infección poli-microbiana)*

Nombre de la bacteria	Frecuencia
<i>Escherichia coli</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1

Fuente: elaboración propia

**Tabla 13.**

*Frecuencia de las Enterobacterias resistentes a carbapenems por antibióticos*

Nombre del antibiótico	Resistencia		Sensible		Sin reporte	
	N°	%	N°	%	N°	%
Meropenem	73	80,2	17	18,7	1	1,1
Imipenem	73	80,2	15	16,5	3	3,3
Ertapenem	63	69,2	14	15,4	14	15,4
Doripenem	45	49,5	8	8,8	38	41,8
Tigeciclina	5	5,5	63	69,2	23	25,3
Colistina	3	3,3	24	26,4	64	70,3
Gentamicina	44	48,4	47	51,6	0	0,0
Amikacina	26	28,6	65	71,4	0	0,0
Ciprofloxacina	61	67,0	29	31,9	1	1,1

Convenciones: N° (número), % (porcentaje)

Fuente: elaboración propia

### 10.1.8. Terapia antibiótica empírica

Los antibióticos más usados en la terapia empírica fueron Meropenem en el 45%, Piperacilina/tazobactam en el 24.2% y Cefepime en el 14.3% de los casos. Se usó terapia combinada en el 27.5% de los pacientes (n=24). Se utilizó algún tipo de carbapenems en el 49.4% de los casos (n=45). Cuando se describe la terapia empírica combinada, 15 de las 24 combinaciones tenían algún carbapenémico. Se describe en la tabla 14 todos los antibióticos empíricos utilizados en los pacientes y su frecuencia de uso.

**Tabla 14.***Nombre del antibiótico y frecuencia de uso en la terapia empírica*

Nombre del antibiótico	N°	%
Meropenem	41	45
Piperacilina/tazobactam	22	24,2
Cefepime	13	14,3
Amikacina	7	7,7
Ciprofloxacina	6	6,6
Ertapenem	5	5,5
Colistina	4	4,4
Tigeciclina	3	3,3
Ampicilina/sulbactam	3	3,3
Ceftriaxona	2	2,2
Gentamicina	2	2,2
Cefazolina	1	1,1
No uso de antibióticos	6	6,6

*Convenciones: N° (número), % (porcentaje)**Fuente: elaboración propia***10.1.9. Terapia antibiótica definitiva**

En el tratamiento definitivo, los antibióticos más utilizados fueron los carbapenémicos, con una frecuencia del 50% (n=46). Meropenem fue el antibiótico más usado, con una frecuencia del 40.7% (n=37), seguido de Tigeciclina 18.7%, Amikacina 15.4%, Colistina 13.2% y Polimixina B con un 12.1%. Ver descripción de todos los antibióticos usados en la tabla 15.

Se usó monoterapia en el 26.3% (n=24) y terapia combinada en el 43.9% (n=40) de los casos. Del tratamiento antibiótico combinado se usó terapia con dos medicamentos en el 28.5% (n=26), con tres medicamentos en el 16.4% (n=15) de los casos y con cuatro medicamentos sólo en 1 caso (1.1%). No se usó antibióticos en el 29.6% (n=27).

La monoterapia más utilizada fue con Meropenem en 11 casos, Ciprofloxacina 4 casos, Cefepime 3 casos, Piperacilina/tazobactam 2 y se utilizó Colistina, Amikacina, Gentamicina y Doripenem en 1 caso cada uno.

En terapia combinada con dos antibióticos los medicamentos más utilizados fueron combinaciones entre carbapenems, Colistina, Polimixina B, Tigeciclina, Ciprofloxacina o aminoglucósidos. Las combinaciones fueron múltiples, sin un esquema prevalente en terapia con dos antibióticos. Ver descripción en tabla 16.



**Tabla 15.**

*Nombre del antibiótico y frecuencia de uso en la terapia definitiva*

Nombre del antibiótico	N°	%
Meropenem	37	40,7
Tigeciclina	17	18,7
Amikacina	14	15,4
Colistina	12	13,2
Polimixina B	11	12,1
Doripenem	8	8,8
Ciprofloxacina	8	8,8
Cefepime	6	6,6
Gentamicina	3	3,3
Ertapenem	2	2,2
Piperacilina/tazobactam	2	2,2
Imipenem	2	2,2
Fosfomicina	1	1,1
No uso de antibióticos	27	29,6

Convenciones: N° (número), % (porcentaje)

Fuente: elaboración propia

**Tabla 16.**

*Nombre de los antibióticos en terapia combinada con dos medicamentos y frecuencia de uso en la terapia definitiva*

Terapia combinada		n=91	
Antibiótico 1	Antibiótico 2	N°	%
Meropenem	Colistina	5	5,5
Meropenem	Polimixina B	3	3,3
Meropenem	Amikacina	3	3,3
Doripenem	Polimixina B	3	3,3
Amikacina	Ciprofloxacina	2	2,2
Meropenem	Tigeciclina	1	1,1
Meropenem	Ciprofloxacina	1	1,1
Doripenem	Colistina	1	1,1
Doripenem	Amikacina	1	1,1
Ertapenem	Gentamicina	1	1,1
Tigeciclina	Polimixina B	1	1,1
Tigeciclina	Gentamicina	1	1,1
Piperacilina/tazobactam	Cefepime	1	1,1
Amikacina	Cefepime	1	1,1
Imipenem	Colistina	1	1,1

Convenciones: % (porcentaje), N° (número)

Fuente: elaboración propia

En terapia combinada con tres o más antibióticos, todos incluyeron por lo menos un carbapenems y la gran mayoría incluyó Tigeciclina, Colistina y/o Polimixina B. Las combinaciones fueron múltiples en terapia con tres medicamentos y sólo se presentó una terapia con cuatro antibióticos y ninguna con cinco o más antibióticos. Ver descripción en tabla 17.

**Tabla 17.**

*Nombre de los antibióticos en terapia combinada con tres o más medicamentos y frecuencia de uso en la terapia definitiva*

Terapia combinada				n=91	
Antibiótico 1	Antibiótico 2	Antibiótico 3	Antibiótico 4	N°	%
Meropenem	Tigeciclina	Colistina		4	4,4
Meropenem	Tigeciclina	Polimixina B		3	3,3
Meropenem	Tigeciclina	Amikacina		3	3,3
Meropenem	Amikacina	Ciprofloxacina		1	1,1
Meropenem	Polimixina B	Rifampicina		1	1,1
Meropenem	Colistina	Imipenem		1	1,1
Doripenem	Tigeciclina	Colistina		1	1,1
Doripenem	Tigeciclina	Cefepime		1	1,1
Ertapenem	Tigeciclina	Polimixina B	Amikacina	1	1,1

Convenciones: N° (número), % (porcentaje)

Fuente: elaboración propia

#### 10.1.10. Antibióticos activos

El 40.6% (n=37) recibió algún antibiótico con actividad en el antibiograma, entre los cuales los más usados fueron Tigeciclina, Colistina, Amikacina y algún carbapenems activo in vitro.

La media de tiempo global de la terapia definitiva fue de  $9.7 \pm 7.2$  días (RIQ 25-75: 3-15 días), el promedio de terapia antibiótica activa fue  $11.18 \pm 4.6$  días.

#### 10.1.11. Origen del foco infeccioso

En el 48.3% (n=44) de los casos no se identificó la fuente de la bacteriemia. La infección intra-abdominal fue el foco infeccioso más frecuente del origen de la bacteriemia con el 23.1% (n=21); de las infecciones intra-abdominales las causas más frecuentes fueron: obstrucción o patología de la vía biliar, colecistitis, pancreatitis, peritonitis, diverticulitis complicada, colostomía secundaria a obstrucción intestinal o neoplasia, isquemia intestinal y cirrosis. La infección urinaria asociada a dispositivos urinarios se documentó en el 14.3% de los casos (n=13), la infección pulmonar tipo neumonía se registró en el 5.5% de los casos (n=5) y asociados a catéteres venosos centrales en el 3.3% (n=3). El 8.8% (n=8) de los reportes se asoció a otro foco infeccioso (*herida de cráneo por arma de fuego, infecciones del sitio operatorio, mediastinitis secundario a posoperatorio de cirugía*

*cardiovascular y masa inguinal abscedada*). Algunos de ellos con más de un foco infeccioso en el momento de la bacteriemia.

#### **10.1.12. Falla renal aguda durante la hospitalización**

El 35.2% (n=32) de los casos presentó falla renal aguda por cualquier causa durante la hospitalización y de esa población de pacientes el 40.6% (13/32) requirió terapia dialítica aguda.

#### **10.1.13. Muerte intrahospitalaria**

De los 91 casos con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenems entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016, la muerte intrahospitalaria por cualquier causa sucedió en el 52.7% de los pacientes (n=48).

#### **10.1.14. Datos perdidos o no recolectados**

De la mayoría de las variables se pudo recolectar el 100% de la información, excepto con los signos vitales en el momento de la sospecha de la bacteriemia, en el cual hubo datos que no se encontraron. En la tabla 18 se muestran los datos que no se pudieron recolectar.

**Tabla 18**

*Datos no recolectados.*

Variable	N°	%
Frecuencia cardiaca	3	3,3
Frecuencia respiratoria	4	4,4
Temperatura	5	5,5
Presión arterial sistólica	4	4,4
Presión arterial diastólica	4	4,4
Saturación de oxígeno	15	16,5

*Convenciones: % (porcentaje), N° (número)*

*Fuente: elaboración propia*

### **10.2. ANÁLISIS BIVARIADO**

#### **10.2.1. Muerte según sus características socio-demográficas**

De la población que murió, el 52% correspondió a hombres (25/48) vs 48% a mujeres (23/48). Al confrontar las variables con relación al sexo, la mortalidad en hombres sucedió en el 48% (25/52) y el 58.9% en las mujeres (23/39). No se encontró diferencia estadística significativa con respecto a la muerte entre ambos sexos. (p=0.3).

Respecto al sistema de afiliación a salud, del régimen subsidiado murieron el 56.1% (41/73) vs el 38.8% (7/18) del régimen contributivo. No se encontró diferencia estadística significativa con respecto a la muerte asociado al régimen de seguridad social de salud ( $p=0.18$ ).

Por las instituciones prestadoras de servicios de salud, la muerte sucedió en el 55.9% (33/59) de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira y se presentó en el 46.8% (15/32) de los pacientes atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe, sin diferencia estadística significativa ( $p=0.4$ ).

El promedio global de edad de las personas que murieron fue de 58.39 años (DE 18.8) vs 50.25 años (DE 18.08) de las personas que sobrevivieron, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa, en la cual los pacientes que murieron tenían un mayor promedio de edad ( $p=0.039$ ). La muerte por rangos de edad, se presentó en el 33.3% (8/24) entre 18-39 años, en el 58.8% (20/34) entre 41-60 años, en el 59% (13/22) entre 61-80 años y en el 63.6% (7/11) con edad mayor de 80 años. La probabilidad de supervivencia era mayor al estar con una edad entre 18-39 años, comparado con los otros rangos de edad ( $p=0.026$ ).

Con respecto a la fecha del año de ingreso, la muerte ocurrió en el 61.9% (13/21) del año 2012, en el 47% (8/17) del año 2013, en el 55% (11/20) del año 2014, en el 57% (8/14) del año 2015 y en el 42.1% (8/19) del año 2016. No hubo diferencia estadística por muerte en la fecha del ingreso a hospitalización ( $p>0.05$ ).

En la tabla 19 se resumen mortalidad según las características socio-demográficas.

#### **10.2.2. Muerte según sus características clínicas - comorbilidades**

La asociación de la mortalidad con relación a los puntajes del índice de comorbilidad de Charlson, se presentó con un índice de 0 en el 53.3% (8/15), con un índice de 1 en el 50% (3/6), con un índice de 2 en el 63.6% (21/33), con un índice de 3 en el 42.8% (3/7), con un índice de 4 en el 50% (3/6), con un índice de 5 en el 75% (3/4), con un índice de 6 en el 44.4% (4/9), con un índice de 7 en el 33.3% (2/6) con un índice de 8 en el 25% (1/4) y con un índice de 9 con un 0% (0/1).

Al realizar el análisis bivariado por rangos del índice de comorbilidad de Charlson y muerte, se encuentra que con un índice de 0 la mortalidad fue del 53.3% (8/15) vs vivos 46.7% (7/15) con una  $p=0.96$ , con un índice entre 1-2 la mortalidad fue del 61.5% (24/39) vs vivos 38.5% (15/39) con una  $p=0.14$ , con un índice entre 3-4 la mortalidad fue del 46.1% (6/13) vs vivos 53.9% (7/13) con una  $p=0.6$  y con un índice  $\geq 5$  la mortalidad fue del 41.6% (10/24) vs vivos 58.4% (14/24) con una  $p=0.2$ . No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre el índice de comorbilidad y muerte.

Por números de comorbilidades entre de 0-2 se reportó una mortalidad del 54% (40/74) comparado con el 53.3% (8/15) con un rango > 2, con una  $p=0.96$ ; sin significancia estadística en mortalidad.

El antecedente previo de hemodiálisis como comorbilidad, se encontró en muy pocos casos (2/91) y la muerte sucedió en 1 de los 2 pacientes, por el bajo número de casos no se encontró diferencia estadística ( $p=0.93$ ).

**Tabla 19.**

*Resumen de mortalidad según las características socio-demográficas y clínicas.*

Variable	Unidad de Medida	Vivos	%	Muertos	%	Valor de p
Hombres	N° (total)	27 (52)	52	25 (52)	48	0.3
Mujeres	N° (total)	16 (39)	41,1	23 (39)	58,9	
Subsidiado	N° (total)	32 (73)	46,9	41 (73)	56,1	0.18
Contributivo	N° (total)	11 (18)	41,2	7 (18)	38,8	
HUSJ	N° (total)	26 (59)	44,1	33 (59)	55,9	0.4
HPTU	N° (total)	17 (32)	53,2	15 (32)	46,8	
Edad (años)	Media	50,25	-	58,25	-	<b>0.039</b>
Índice de comorbilidad de Charlson	Media	3,41	-	2,64	-	0.2
Número de comorbilidades 0-2	N° (total)	34 (74)	46	40 (74)	54	0.96
Número de comorbilidades > 2	N° (total)	7 (15)	46,7	8 (15)	53,3	
Estado mental alterado	N° (total)	8 (30)	26,7	22 (30)	73,3	<b>0.006</b>
Escala de bacteriemia de Pitt	Media	1,14	-	5	-	<b>0.000</b>
Infección poli-microbiana	N° (total)	7 (14)	-	7 (14)	-	0.82
Infección por un solo germen	N° (total)	36 (77)	-	41 (77)	-	

Abreviaciones: HPTU (Hospital Pablo Tobón Uribe), HUSJ (Hospital Universitario San Jorge).

Convenciones: % (porcentaje), > (mayor a), N° (número)

Fuente: elaboración propia

### 10.2.3. Muerte según sus características clínicas – condición clínica

Se encontró una diferencia estadística significativa entre la mortalidad y el tener estado mental alterado; la mortalidad sucedió en el 73.3% de los casos (22/30) que tenían alguna alteración del estado mental vs el 36.6% (26/71) en pacientes con estado mental alerta, con una  $p=0.006$ .

Con la escala de bacteriemia de Pitt se encontró que los pacientes que tenían una escala  $\geq 4$ , la muerte se presentó en el 85.7% (30/35). La población que tenía un puntaje  $< 4$ , la mortalidad ocurrió en el 32.1%% (18/56). Se asoció más a mortalidad con significancia estadística tener una puntuación de la escala  $\geq 4$ , ( $p=0.000$ ).

En los casos donde se documentó infección poli-microbiana la mortalidad sucedió en el 50% (7/14) vs el 53.2% (41/77) cuando sólo presentaban hemocultivos positivos con un germen, sin significancia estadística  $p=0.82$ .

#### **10.2.4. Mortalidad según la terapia antibiótica empírica**

Con respecto al tratamiento empírico en el cual se usó Meropenem, se presentó la muerte en el 58.5% (24/41) vs el 41.5% (17/41) de los pacientes que vivieron, ( $p=0.14$ ). La mortalidad sin uso del Meropenem sucedió en el 46% (23/50). No se encontró diferencia estadística relacionado al uso de Meropenem en el manejo empírico entre la población que presentó la muerte y los sobrevivientes.

#### **10.2.5. Mortalidad según la terapia antibiótica definitiva**

En relación con el tratamiento definitivo en el cual se usó Meropenem, se presentó la muerte en el 40% (15/37) comparado con el 60% (22/37) de los pacientes que vivieron, ( $p=0.054$ ). La mortalidad sin uso del Meropenem sucedió en el 61% (33/54). No hubo diferencia estadística asociado con el uso de Meropenem en el manejo definitivo entre la población que presentó la muerte y los sobrevivientes.

Entre los pacientes en los cuales se administró algún carbapenémico (Doripenem, Meropenem, Ertapenem e Imipenem) en el manejo definitivo, la mortalidad correspondió al 36.9% (17/46) comparado con el 63.1% (29/46) de la población que sobrevivió durante la estancia hospitalaria, ( $p=0.002$ ). La mortalidad en la población que no se suministró algún carbapenems sucedió en el 68.8% (31/45). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia con el uso de algún carbapenems en el manejo definitivo.

Acerca del tratamiento definitivo con algún medicamento activo, la mortalidad se presentó en el 32.4% (12/37) comparado con el 67.6% (25/37) de los pacientes que vivieron durante la estancia hospitalaria, ( $p=0.001$ ). La mortalidad en la población a la que no se suministró algún antibiótico considerado activo, sucedió en el 66.6% (36/54). Si hubo diferencia estadística significativa en la supervivencia con el uso de algún antibiótico activo en el manejo definitivo.

Con relación al uso de antibióticos combinados ( $\geq 2$  antibióticos) en la terapia definitiva, independiente de su susceptibilidad, la muerte se presentó en el 40% (16/40) comparado con el 60% (24/40) de los pacientes que sobrevivieron durante la estancia hospitalaria, ( $p=0.031$ ). La mortalidad en la población a la que no se suministró terapia antibiótica combinada, ocurrió en el 62.7% (32/51). Se encontró

significancia estadística en la supervivencia con el uso de terapia combinada en el manejo definitivo.

En el análisis bivariado, al evaluar además el uso de terapia combinada y en el cual se incluyera algún carbapenems en este manejo, la muerte correspondió al 37.5% (12/32) comparado con el 62.5% (20/32) de los pacientes que sobrevivieron durante la estancia hospitalaria, ( $p=0.032$ ). La mortalidad en la población a la que no se suministró terapia antibiótica combinada con algún carbapenémico, ocurrió en el 61% (36/59). Hubo significancia estadística en la supervivencia con el uso de terapia combinada asociado al uso de un carbapenémico en el manejo definitivo.

#### 10.2.6. Mortalidad asociada a falla renal aguda intrahospitalaria

La mortalidad asociada a falla renal aguda intrahospitalaria, aconteció en el 59.3% de los casos (19/32), comparado con el 40.7% (13/32) de los pacientes que vivieron, ( $p=0.35$ ). La mortalidad en los pacientes sin falla renal aguda sucedió en el 49.1% (29/59). No se documentó significancia estadística.

**Tabla 20.**

*Resumen de mortalidad según el tratamiento antibiótico suministrado*

Variable	Unidad de Medida	Vivos	%	Muertos	%	Valor de p
Meropenem (terapia empírica)	N° (total)	17 (41)	41,5	24 (41)	58,5	0.14
Meropenem (terapia definitiva)	N° (total)	22 (37)	60	15 (37)	40	0.054
Carbapenems (terapia definitiva)	N° (total)	29 (46)	63,1	17 (46)	36,9	<b>0.002</b>
Antibiótico activo (terapia definitiva)	N° (total)	25 (37)	67,6	12 (37)	32,4	<b>0.001</b>
Tratamiento combinado (terapia definitiva)	N° (total)	24 (40)	60	16 (40)	40	<b>0.031</b>
Tratamiento combinado con algún carbapenems (terapia definitiva)	N° (total)	20 (32)	62,5	12 (32)	37,5	<b>0.032</b>

Convenciones: N° (número), % (Porcentaje)

Fuente: elaboración propia

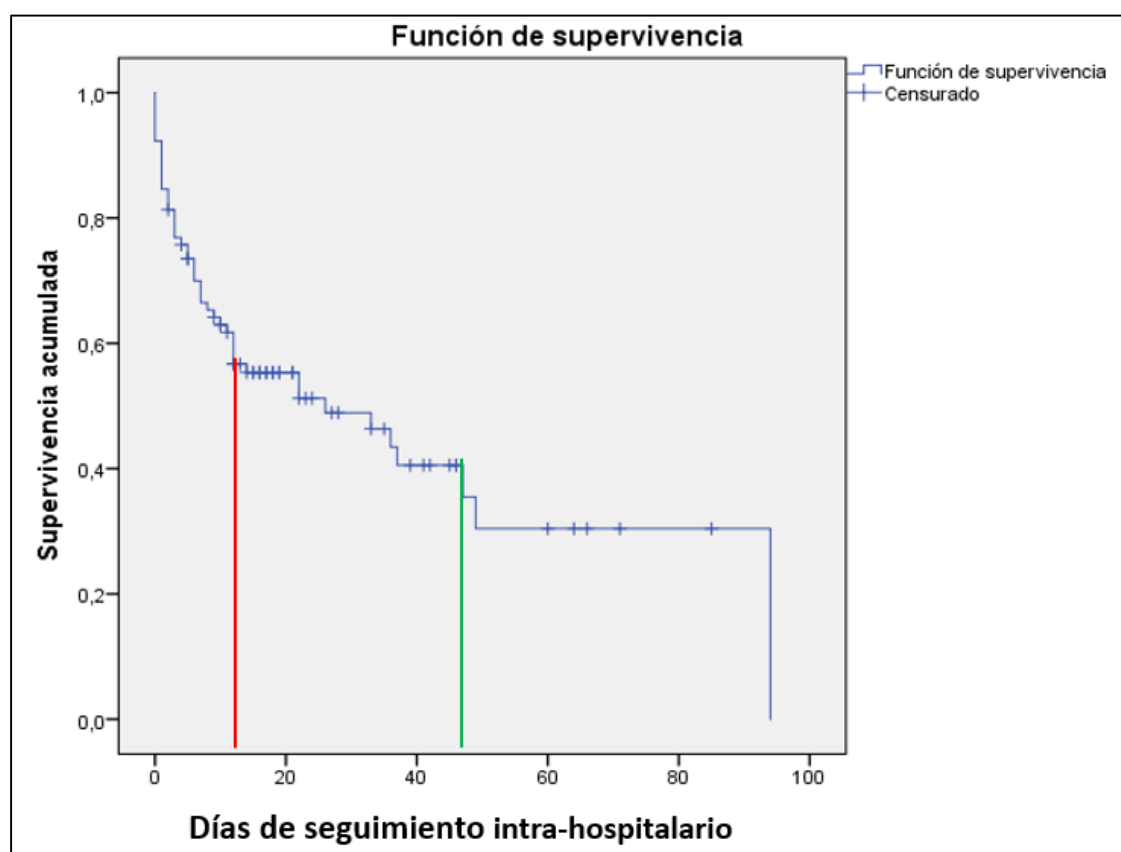
### 10.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA: KAPLAN-MEIER

#### 10.3.1. Análisis de supervivencia global.

La supervivencia global de los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenems, en el momento del egreso hospitalario fue del 47.3% (43/91). La media de los días de seguimiento durante la estancia intrahospitalaria con respecto a la supervivencia global, fue de  $40.05 \pm 5.28$  días, IC 95% (26.69-50.42). La Mediana fue  $26 \pm 10.91$  días. El 55% de los pacientes se encontraba vivo al día 15 y el 30% al día 45 de seguimiento desde el inicio de la bacteriemia. La muerte ocurrió en los primeros días con un máximo descenso en la curva de supervivencia hasta aproximadamente el día 15; posteriormente hay un descenso más gradual de la muerte hasta el día 45 en el cual se estabiliza la mortalidad. Ver figura 2.

**Figura 2**

*Supervivencia global – Método de Kaplan-Meier*



La flecha roja indica la probabilidad de supervivencia al día 15 y flecha verde indica la probabilidad de supervivencia al día 45 del seguimiento intrahospitalario.

Fuente: elaboración propia.



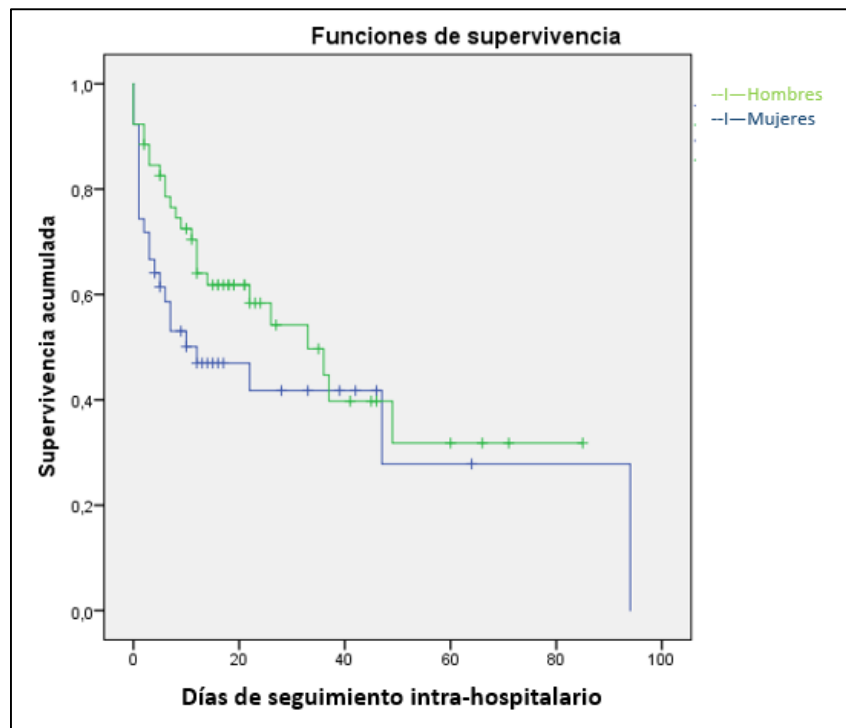
### 10.3.2. Análisis de supervivencia según sexo.

No se encontraron diferencias estadísticas significativas con respecto a la supervivencia entre ambos sexos. (Prueba de  $\chi^2$  de Pearson,  $p=0.3$ ). La supervivencia en mujeres correspondió al 41% (16/39) vs el 51.9% (27/52) supervivencia para los hombres.

No se encontró diferencias significativas con respecto al tiempo de muerte entre ambos sexos. (Long Rank = 0.3). Con una media de supervivencia para las mujeres de  $35.7 \pm 8.43$  días, IC 95% (19.17-52.23). Media de supervivencia para los hombres de  $40.2 \pm 5.92$  días, IC 95% (28.6-51.81). Ver figura 3.

**Figura 3.**

*Supervivencia por sexo – Método de Kaplan-Meier*



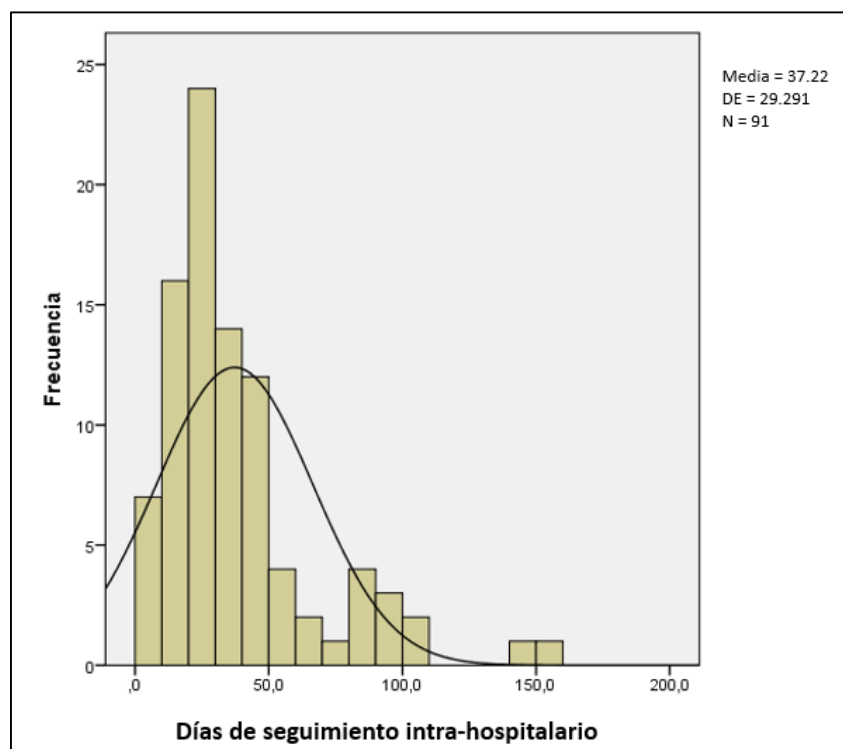
Fuente: elaboración propia.

### 10.3.3. Análisis de supervivencia por edad

La edad presentó una distribución normal, por lo cual se usaron pruebas estadísticas paramétricas para su análisis. (Ver figura 4). Se encontró diferencias estadísticas significativas en el número de años, con una disminución de la curva de supervivencia con el aumento de los años. El promedio de edad de las personas sobrevivientes fue 50.25 años, IC 95% (31.45-69.05), Prueba de  $\chi^2$  de Pearson,  $p=0.039$ .

**Figura 4.**

*Distribución normal de las edades en años de los pacientes*



Fuente: elaboracion propia.

#### **10.3.4. Supervivencia por estancia hospitalaria**

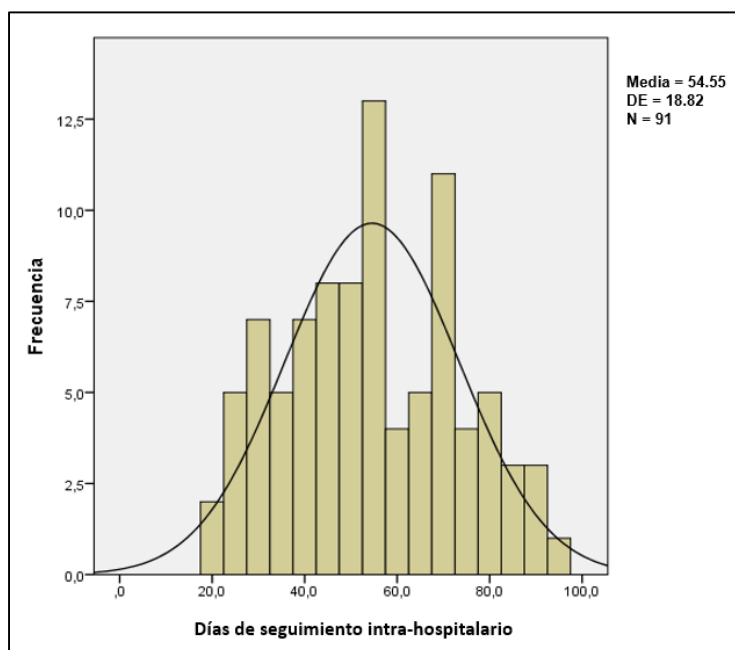
La estancia no sigue una distribución normal, por tanto, no se pueden usar estadísticas paramétricas para su análisis, se utilizaron métodos no paramétricos. (Ver figura 5). Para los días de estancia hospitalaria y supervivencia, se realizó prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes, con un resultado de significancia de  $p=0.058$  (*significancia asintótica*), conservando la hipótesis nula de no diferencia estadística. No hay diferencias en la estancia para los vivos y los muertos.

#### **10.3.5. Supervivencia de pacientes por la escala de bacteriemia de Pitt**

En los pacientes que tenían una puntuación en la escala  $\geq 4$ , la curva de supervivencia disminuyó marcadamente, con una significancia estadística, presentándose en el 14.2% (5/35) comparado con la población que murió 85.8% (30/35); (Prueba de  $\chi^2$  de Pearson,  $p=0.000$ , valor de 24.8). Ver figura 6

**Figura 5.**

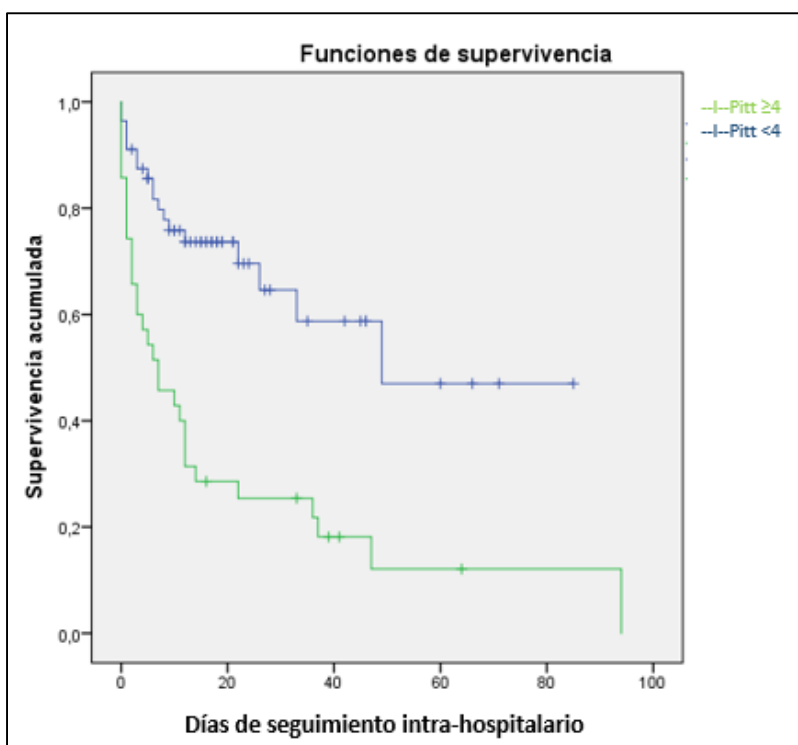
*Distribución no normal en los días de hospitalización de los pacientes*



*Fuente: elaboracion propia.*

**Figura 6.**

*Supervivencia por escala de bacteriemia de Pitt – Método de Kaplan-Meier*



*Fuente: elaboracion propia.*

## **10.4. ANÁLISIS MULTIVARIADO**

Realizando una evaluación de todas las variables que fueron significativas en el análisis bivariado y las que se consideraban con mayor plausibilidad clínica, se analizó el mejor modelo para hacer la regresión con métodos paramétricos, graficando los diferentes modelos de distribución de datos y se identificó que método de regresión de Weibull era el más apropiado para el análisis del estudio, ya que es un modelo de probabilidad continua, usado en estadística aplicada de análisis de supervivencia.

Por lo tanto, se verificó la estructura de los datos para corroborar posibles errores y se corrió una regresión de Weibull. En este modelo se consideraron sólo las variables que fueron significativas o de plausibilidad clínica y se extrajeron las variables no significativas para obtener un modelo más equilibrado y representativo.

Se encontró que las variables con mayor asociación a mortalidad en los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos de nuestro estudio fueron: edad (en años), estado mental alterado, el puntaje de la escala de bacteriemia de Pitt en el momento de la bacteriemia, no utilización de carbapenems, no uso de antibióticos activos, no utilización de terapia combinada y no uso de terapia combinada con carbapenems en el manejo definitivo.

### **10.4.1. Regresión PH de Weibull**

La edad fue un factor asociado a la mortalidad, con un HR: 1.02; IC 95% (1.009-1.042),  $p=0.002$ , estadísticamente significativa; es decir la mortalidad es 1.02 veces más, a medida que la edad aumenta en años.

El uso de algún carbapenems en la terapia definitiva, al igual que en el análisis bivariado, se consideró como factor protector y con aumento en la supervivencia; no uso de carbapenems y mortalidad se asoció con un HR: 2.99; IC 95% (1.57-5.66),  $p=0.001$ , estadísticamente significativa; la mortalidad se presentaba 2.99 veces más con la no utilización de carbapenems.

El uso de antibióticos activos en la terapia definitiva, se consideró como factor protector y con aumento en la supervivencia; el no uso de antibióticos apropiados (activos) y mortalidad se asoció con HR: 4.97; IC 95% (2.41-10.24),  $p=0.000$ , estadísticamente significativa; la mortalidad se presentaba 4.97 veces más con la no utilización de terapia activa.

**Tabla 21.**  
*Regresión PH de Weibull*

Variable	HR	Z score	Valor de p	IC 95%
Edad (años)	1.02	3.09	0.002	1.009-1.042
No uso de carbapenems (terapia definitiva)	2.99	3.36	0.001	1.577-5.668
No uso de antibiótico activo (terapia definitiva)	4.97	4.36	0.000	2.418-10.248

Convenciones: % (porcentaje), N° (número)

Abreviaciones: HR (Hazard Ratio), IC (Intervalo de confianza)

Fuente: elaboración propia

## 11. DISCUSIÓN

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en dos centros de alta complejidad, ubicados en las ciudades de Pereira y Medellín, Colombia entre los años 2012 y 2016, con el fin de evaluar las características socio-demográficas y el cual pretendió analizar la supervivencia asociada a factores de riesgo y a características clínicas en la población adulta que presentará bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Se pudieron completar los objetivos planteados al inicio del trabajo y con resultados determinados en el seguimiento intrahospitalario.

En el estudio se encontró en los 5 años de búsqueda de registros, un total de 2521 casos de bacteriemias por Enterobacterias, de los cuales el 5.23% ( $n=132$ ) presentaban resistencia por lo menos a algún carbapenem, con confirmación fenotípica del 81% de los casos (107/132), obteniendo un total del 4.24% (107/2521) de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Por institución, la frecuencia de ERC fue diferente, con reportes en el HUSJ del 8.33% (71/852) y en el HPTU de 1% (36/1669).

La frecuencia o prevalencia de ERC en múltiples estudios es muy variada y depende del año de revisión, la ciudad o el país en el cual se realiza el estudio, el área de atención médica donde se realiza el reporte (unidad de cuidado intensivo u hospitalización), del germen reportado y si fue o no asociado a brotes epidémicos.

En el año 1996 sólo había reportes de casos aislados en el mundo,<sup>34</sup> con prevalencias reportadas en el Reino Unido de Enterobacterias resistentes a carbapenems del 0.02% para el 2014,<sup>41</sup> y con el tiempo ha venido en aumento casi de una manera exponencial, hasta reportes de resistencia en Estados Unidos del 18% para el año 2012,<sup>18</sup> y en Israel hasta del 53% para el año 2014.<sup>42</sup>

En nuestro estudio de las Enterobacterias con mayor número de aislamiento en los hemocultivos, independiente de su susceptibilidad a los antibióticos, fue la *Escherichia coli* en el 47% (1185/2521), *Klebsiella pneumoniae* en el 17.8% (451/2521), *Enterobacter cloacae complex* en el 4.48% (113/2521) y *Serratia marcescens* en el 3.45% (87/2521). La frecuencia de resistencia a carbapenems con confirmación fenotípica por germen, se reportó en el 12.3% (14/113) para *Enterobacter cloacae complex*, en el 11.9% (54/451) para *Klebsiella pneumoniae*, en el 4.6% (4/87) para *Serratia marcescens* y en el 0.6% (7/1185) para *Escherichia coli*. Los niveles de resistencia documentados son similares a los encontrados en otros estudios, en los cuales *Klebsiella pneumoniae* alcanza una prevalencia de resistencia del 13% y *Escherichia coli* con menor frecuencia de resistencia con valores hasta del 1.2%,<sup>11</sup> muy similar a nuestro estudio.

---

Abreviaciones: ERC (Enterobacterias resistentes a carbapenems), HPTU (Hospital Pablo Tobón Uribe), HUSJ (Hospital Universitario San Jorge)

En nuestro estudio, dado el pequeño tamaño de la muestra que se obtendría al realizar un diseño metodológico con confirmación genotípica de ERC y que no son test realizados de rutina, se estableció desde el inicio del proyecto incluir pacientes con bacteriemia con confirmación fenotípica. De los 107 casos confirmados fenotípicamente, cumplieron criterios de inclusión 91 casos, de los cuales 59 fueron aportados por el HUSJ y 32 casos por el HPTU, con una relación de 1.84:1.

La mayoría de los pacientes en nuestro estudio fueron de sexo masculino en un 57%, similar a otros estudios como: Ben-David *et al.* con 57%,<sup>34</sup> Capone *et al.* con 61.9%,<sup>35</sup> Pournaras *et al.* con 62.3%,<sup>7</sup> o Tumbarello *et al.*<sup>9</sup> con 61.5% y comparado con un estudio local (realizado en Medellín) de Oliveros *et al.* con un 66%.<sup>43</sup>

El 65% de los pacientes eran menores de 60 años, la edad media global de la población del estudio fue de  $54.9 \pm 18.8$  años, presentándose una edad promedio menor comparado con otros estudios como: Capone *et al.* con 69 años,<sup>35</sup> Tumbarello *et al.* con 68 años,<sup>44</sup> Ben-David *et al.* 71 años,<sup>34</sup> Neuner *et al.* con 60 años,<sup>37</sup> y Oliveros *et al.* 62 años.<sup>43</sup>

En el régimen subsidiado se encontraba el 80% de los pacientes y el 20% restante en el régimen contributivo. La mayoría procedían de las dos ciudades en las cuales se realizó el estudio, con un 45% de la ciudad de Pereira y 19% de Medellín.

El 83.5% de nuestros pacientes presentaban por lo menos alguna comorbilidad; los antecedentes patológicos más frecuentes de la población fueron en orden de frecuencia: Hipertensión arterial (26.4%), tumor sólido (20.1%), leucemia (16.5%), enfermedad renal crónica moderada a severa (14.3%), diabetes mellitus (11%), linfoma (8.8%), VIH/SIDA (8.8%), enfermedad cerebrovascular (8.8%), enfermedad hepática moderada a severa (5.5%) y otros antecedentes presentados en menos del 5%. Las comorbilidades varían de acuerdo al tipo de estudio realizado, con múltiples frecuencias encontradas, pero en la mayoría de estudios documentan que una alta carga de enfermedad y de comorbilidad se asocian a estados de inmunosupresión con un mayor riesgo de adquisición de infecciones por bacterias multi-resistentes, conllevando a un aumento en los desenlaces adversos.<sup>7-9</sup>

La media del índice de comorbilidad de Charlson en nuestros pacientes fue de  $3 \pm 2.4$  puntos, RIQ 25-75 de 2-5 puntos; similar al estudio realizado en Medellín con 64 casos con una mediana de 3 y RIQ 25-75 de 2-5,<sup>43</sup> y comparable con otros estudios internacionales en los cuales la media fue de 3 puntos; Tumbarello *et al.*<sup>44</sup> y Ben-David *et al.*<sup>34</sup>

En nuestro estudio sólo el 16.4% de los pacientes tenían más de dos comorbilidades. Pocos estudios han tratado de asociar el número de comorbilidades

---

Abreviaciones: ERC (Enterobacterias resistentes a carbapenems), HPTU (Hospital Pablo Tobón Uribe), HUSJ (Hospital Universitario San Jorge), VIH/SIDA (Virus de la Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) RIQ (Rango intercuantil)

en rangos entre 0-2 y > 2 y la mortalidad, uno de ellos es el estudio del Dr. Zarcotous y el Dr. Pournaras,<sup>7</sup> encontrando que el 52.8% de los pacientes presentaban tres o más comorbilidades en el momento de la bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenems; aunque nuestro estudio incluye todas las ERC, la mayoría de estudios realizados sólo incluyen KPC lo cual es una limitante para realizar la asociación.

El 56% de los pacientes requirieron o ya se encontraban en la unidad de cuidados intensivos/intermedios durante el transcurso de la bacteriemia, similar a otros estudios con frecuencias entre el 37 y 51%.<sup>35,37,44</sup> La ventilación mecánica invasiva la requirió el 38.5% de nuestros pacientes, muy similar a otros reportes con necesidad de VMI entre el 29 y el 50.5%.<sup>34,35,44</sup> Estos hallazgos reflejan la condición de gravedad de la enfermedad en las cuales se encontraban los pacientes.

Con respecto al estado mental alterado, en los pacientes que se encontraban con somnolencia, estupor o coma en el momento de la bacteriemia o lo desarrollaron durante las primeras 24 horas del inicio de ésta, correspondió al 33% (30/91), los estudios demuestran que la relación con bacteriemia por gérmenes multi-resistentes y alteración del estado mental, está asociado con peores desenlaces.<sup>45,46</sup>

Con respecto a la escala de bacteriemia de Pitt, como fue descrito anteriormente, tiene en cuenta variables clínicas y fisiológicas en el momento de la sospecha de la bacteriemia (ver tabla 4); en nuestros pacientes la media global del score fue de 3.24 puntos, similar a otros estudios en los cuales han incluido esta escala como factor predictor de mortalidad; Neuner *et al.*<sup>37</sup>

El promedio de días de hospitalización de los pacientes por cualquier causa, fue de 37.2 días y la media entre el ingreso y el primer hemocultivo positivo de todos los pacientes, fue de 18.7 días (rango 0-85 días); al compararlo con otros estudios, reportan un promedio de 9 a 35 días en adquirir la infección después del ingreso hospitalario, muy acorde a lo encontrado en nuestro reporte.<sup>37,47</sup> La media de tiempo de hospitalización en días, posterior a la adquisición de la bacteriemia fue de 18.4 días (rango 0-94).

Las ERC más frecuentemente aisladas en nuestro estudio, fueron la *Klebsiella pneumoniae* con un 59.3%, seguida del *Enterobacter cloacae* complex en un 15.4% y la *Escherichia coli* en un 7.7%. En muchos estudios la *Klebsiella p.* sigue siendo la ERC más hallada en los reportes microbiológicos, como en el estudio realizado en Medellín en el cual se halló la *Klebsiella p.* en el 64% de todas las bacteriemias por ERC.<sup>43</sup> En general los gérmenes más aislados con frecuencia son la *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter spp*; en un estudio realizado en Carolina del Norte y Carolina del Sur de Estados Unidos entre 2012 y 2013, en el cual se documentaron

---

Abreviaciones: RIQ (Rango intercuantil), ERC (Enterobacterias resistentes a carbapenems), KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases-producing), UCI (Unidad de cuidados intensivos). VMI (Ventilación mecánica invasiva)



todas las Enterobacterias resistentes a carbapenems, *Enterobacter spp.* fue la más prevalente con el 49% de los casos, seguido por *Klebsiella p.* en el 44%; Miller *et al.*<sup>48</sup> y en otro estudio reciente de epidemiología de bacteriemia por ERC se documentó que el *Enterobacter spp.* (59%) fue el germen más encontrado, seguido por *Klebsiella pneumoniae* (30%) y *Escherichia coli* (7%); Tamma *et al.*<sup>49</sup>

De este estudio se excluyeron los pacientes que tuvieran infección poli-microbiana con una segunda bacteria multi-resistente, entre los cuales se presentaron *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, para evitar confusores o sesgos cuando se evaluara la mortalidad. Se incluyeron 14 casos de infección poli-microbiana con bacterias sensibles (15.3%), lo cual representa un valor importante y no se puede desconocer su frecuencia en este tipo de infecciones; se analizaron en conjunto y en subgrupo sin encontrar diferencias estadísticas en mortalidad.

De los carbapenems, el Meropenem y el Imipenem fueron los dos antibióticos hallados con más resistencia por las ERC, alcanzando valores del 80.2% cada uno; muy acorde con la frecuencia de resistencia reportada en el estudio de Medellín, con resistencia de las ERC a Meropenem del 87.5% y del Imipenem del 92.2%; Oliveros *et al.*<sup>43</sup> En nuestro estudio, el Ertapenem se reportó con resistencia de 69.2% y el Doripenem con 49.5%; cabe anotar que con estos dos carbapenémicos se registró un porcentaje importante de no reporte de susceptibilidad, 14% y 38% respectivamente, con lo cual se desconoce la frecuencia real en este estudio de resistencia al Ertapenem y Doripenem, pudiendo quedar subestimado.

Con respecto a otros antibióticos no carbapenémicos, la Tigeciclina se reportó con resistencia en el 5% de los casos y la Colistina con resistencia en el 3%, esto acorde al reporte de GREBO del 2015 en el cual la resistencia entre el 2012 y el 2015 es menor del 5% para estos dos antibióticos,<sup>2</sup> y es similar a muchos estudios internacionales donde la sensibilidad de la Colistina es cerca del 90% y de la Tigeciclina del 96%.<sup>7</sup> No hubo reporte de susceptibilidad a Tigeciclina en el 25.3% y a Colistina en el 70.3% de los casos en nuestro estudio, con lo cual se desconoce la verdadera sensibilidad de las ERC a estos dos antibióticos, en particular a la Colistina. En muchos casos los no reportes de susceptibilidad en el antibiograma se dan por el tipo de germen aislado, ya que por ejemplo con *Serratia marcescens* y *Proteus spp.*, estos son intrínsecamente resistentes a la Colistina y es más frecuente que desarrollen resistencia si pertenecen a las ERC y no debería ser reportada la Colistina en el antibiograma.<sup>50</sup> Sin embargo, en infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* y *Escherichia coli* que son las tres de las ERC halladas con más frecuencia y generalmente sensibles a la Colistina y Tigeciclina, sí es muy importante conocer esta susceptibilidad y utilizarlos de forma restringida, optimizando su uso con una prescripción juiciosa a las dosis recomendadas según el escenario clínico y bajo supervisión estricta de infectología y/o comité de infecciones.<sup>2</sup>

---

Abreviaciones: ERC (Enterobacterias resistentes a carbapenems), GREBO (Grupo para el Control de Resistencia Bacteriana en Bogotá)

La sensibilidad a los aminoglucósidos en la población de nuestro estudio, se documentó con la Gentamicina en el 51.6%, muy similar al estudio de ERC realizado en Medellín con reportes de sensibilidad del 48% y para la Amikacina si se presentó mayor sensibilidad con un 71.4% vs 56% en nuestros pacientes comparado con el estudio de Oliveros *et al.*<sup>43</sup> El boletín de GREBO para el 2015 reporta resistencia global para la Amikacina en *Escherichia coli* del 0.3%, *Klebsiella pneumoniae* del 3%, *Enterobacter spp.* del 5.8% y para *Serratia marcescens* del 11.3%, lo cual convierte a la Amikacina en combinación con otro antibiótico tipo carbapenems o antibiótico activo, en una muy buena alternativa en el manejo de estos pacientes.<sup>2</sup>

La resistencia a la Ciprofloxacin se encontró en un 61%, siendo similar a otros estudios locales e internacionales con reportes de sensibilidad muy bajas, del 27% en el estudio de Medellín,<sup>43</sup> y del 40% en el estudio de EE.UU. (CN) Miller *et al.*,<sup>48</sup> por lo cual se considera muy alta la resistencia y en casos de sensibilidad reportada en ERC, debería usarse con precaución y en lo posible en combinación con otros antibióticos.

El origen de la bacteriemia no se pudo determinar en el 48.3% de los casos. El foco infeccioso más frecuente encontrado fue intra-abdominal con un 23.1%, seguido de infección urinaria 14.3% y neumonía en el 5%. Estos hallazgos son similares a los reportados en otros estudios, donde la frecuencia de determinación de la fuente de la bacteriemia, es cerca de la mitad de los casos, 56% Zarkotou *et al.*<sup>7</sup> y en otros el origen del foco infeccioso es encontrado hasta en unas tres cuartas partes de los casos, 75% Daikos *et al.*<sup>10</sup> y 75% Oliveros *et al.*<sup>43</sup>

Los antibióticos de la terapia empírica que se usaron con más frecuencia fueron los carbapenémicos en un 51.7% de los casos, posiblemente explicado por la gravedad de los pacientes que ingresaron a estas instituciones de alta complejidad y las comorbilidades asociadas; sólo en el 7.7% de los casos se utilizó Colistina o Tigeciclina. Se evaluó la supervivencia asociada al uso de carbapenems y no se encontró diferencias estadísticas significativas. En muchos estudios la terapia empírica adecuada definida como el uso de antibióticos activos por antibiograma (susceptibilidad *in vitro*), no muestran diferencias significativas en supervivencia<sup>7,9,10</sup> y pocos estudios han encontrado alguna asociación con supervivencia cuando se usa terapia apropiada.<sup>9,44</sup>

En la terapia definitiva los antibióticos más utilizados fueron los carbapenems en un 50% y de ellos el Meropenem en un 40.7%, seguido de Tigeciclina 18.7%, Amikacina 15.4%, Colistina 13.2% y Polimixina B con un 12.1%. La frecuencia de uso de carbapenems en múltiples estudios es del 50%, la mayoría de las veces en terapia combinada.<sup>47</sup> En el estudio de Tumbarello *et al.* del 2012,<sup>9</sup> se utilizó el Meropenem en el 35.2% de los casos, generalmente asociado a otro medicamento.

---

Abreviaciones: ERC (*Enterobacterias resistentes a carbapenems*), GREBO (*Grupo para el Control de Resistencia Bacteriana en Bogotá*), EE.UU. (*Estados Unidos*), CN (*Carolina del Norte*).

Con respecto a Tigeciclina y Colistina, se usaron con menor frecuencia en nuestro estudio, comparado con otros reportes en los cuales Tigeciclina puede alcanzar hasta un 92% y Colistina un 30-70% de utilización para KPC.<sup>35,37,38</sup>

Los antibióticos activos en la terapia definitiva fueron administrados en el 40% de los pacientes, lo cual se considera inferior a lo utilizado en muchos estudios en los que se usa por lo menos un antibiótico activo en la terapia definitiva entre el 66% y el 88%,<sup>7,10</sup> pero cabe resaltar que con Colistina y Tigeciclina hubo un gran número de no reporte de susceptibilidad, y en el 20% de los pacientes de nuestro estudio se utilizó Tigeciclina, Colistina, Polimixina B y Meropenem sin reporte de sensibilidad en el antibiograma; esto subestima el número de antibióticos activos del estudio. Los antibióticos activos más utilizados fueron Tigeciclina, Colistina, Amikacina y algún carbapenems activo in vitro, que es muy similar a lo reportado en múltiples estudios.<sup>50</sup>

La combinación de antibióticos en la terapia definitiva se usó con mayor frecuencia que la monoterapia (43.9 % vs 26.3%), muy similar a muchos estudios en los cuales se administró dos o más antibióticos, 44.1% Qreschi *et al.*,<sup>47</sup> y del 58.8 % Daikos *et al.*;<sup>10</sup> sin embargo hay otros estudios en que se utiliza terapia combinada con mayor frecuencia: 63.2% Tumbarello *et al.*<sup>9</sup> año 2012 y 76.6% Oliveros *et al.*<sup>43</sup> Tres o más antibióticos fueron suministrados en el 17.5% en los pacientes de nuestro estudio y las combinaciones más frecuentes realizadas incluyeron algún carbapenems (predominando el Meropenem) asociado a Colistina, Polimixina B, Tigeciclina o Amikacina en el 79% de los casos (34/43). En la literatura médica se encuentran múltiples frecuencias y combinaciones de antibióticos sin un esquema preferente.<sup>50</sup>

La media de tiempo global de la terapia definitiva fue de  $9.7 \pm 7.2$  días (RIQ: 3-15 días), y excluyendo los pacientes que recibieron menos de 48 horas de terapia definitiva (22/91), la media correspondió a  $12.4 \pm 6$  días. El promedio del tiempo de terapia antibiótica activa fue  $11.18 \pm 4.6$  días. La media del tiempo de iniciación de terapia apropiada en el manejo definitivo fue de  $3.2 \pm 1.8$  días (rango 1-9), similar a otros estudios con promedio de 3 días.<sup>7</sup> Sólo el 51.6% (47/51) de los pacientes lograron terminar el tratamiento definitivo, siendo la muerte la principal causa de suspensión.

### 11.1. DISCUSIÓN: MORTALIDAD

La muerte intrahospitalaria global por cualquier causa en nuestra cohorte fue del 52.7% (48/91), a 14 días la mortalidad fue del 40% (37/91) y a los 28 días del 46% (42/91), muy similar a otros estudios; Capone *et al.*<sup>35</sup> describe muerte intrahospitalaria en el 48%, Neuner *et al.*<sup>37</sup> describe una mortalidad a los 14 días del 48%, Zarkotou *et al.*<sup>7</sup> del 52.8% y Oliveros *et al.*<sup>43</sup> del 39% a los 14 días y 51.6% a los 28 días y Tumbarello *et al.*<sup>9</sup> del 41.6% a los 30 días. La mediana desde la bacteriemia hasta la muerte en nuestro estudio fue de 5 días, RIQ: 1-12 días.

---

Abreviaciones: KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases-producing), RIQ (Rango intercuantil 25-75), ERC (*Enterobacterias* resistentes a carbapenems)

Muchos factores han sido asociados con mayor mortalidad no relacionados con el tratamiento, que incluyen altos valores en las escalas de morbilidad, como el índice de comorbilidad de Charlson, la escala de bacteriemia de Pitt, la escala APACHE-II, la alteración del estado mental y la edad avanzada.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían una edad promedio de  $54.9 \pm 18.8$  años, con diferencias en el promedio de edad entre los sobrevivientes (50.25 años) vs los que murieron (58.39 años). En múltiples estudios se ha documentado el tener mayor edad como un factor independiente de riesgo de mortalidad,<sup>7,33,35</sup> aunque en algunos estudios no se han encontrado diferencias significativas.<sup>9,34</sup> Esta significancia estadística se demostró también en el análisis multivariado con un HR: 1.02; IC 95% (1.009-1.042),  $p=0.002$ , considerándose un factor independiente de mortalidad el tener una edad más avanzada.

En nuestro estudio, al dividir los pacientes por rangos de edad, aquellos con rango mayor a 40 años, se asoció a más mortalidad cuando se comparó con el rango de edad entre 18-39 años, similar a otros estudios que han usado estos rangos de edad, como Hussein *et al.*<sup>33</sup> en el cual los mayores de 40 años presentaron mayor mortalidad a 14 días ( $p<0.05$ ).

La media del índice de comorbilidad de Charlson de la población que murió fue de  $2.64 \pm 2.07$  puntos y de los sobrevivientes de  $3.41 \pm 2.66$  puntos; se realizó un análisis del índice por rangos como está descrito en otros estudios (Rangos de 0, entre 1-2, entre 3-4 y  $\geq 5$ ) sin encontrar diferencias estadísticas significativas en supervivencia en nuestro estudio ( $p=0.15$ ). Esto es compatible con los hallazgos en algunos estudios en los cuales no se ha documentado diferencias entre vivos y muertos, Neuner *et al.*<sup>37</sup> media de 3.5 puntos de los sobrevivientes vs 3.1 puntos en los que murieron,  $p>0.05$ ; pero difiere de otros estudios representativos en los cuales la mayor carga de morbilidad se ha asociado con peores desenlaces y menor probabilidad de supervivencia, como en los estudios de Tumbarello *et al.*<sup>45</sup> en el año 2015, en el cual la población que tenía un score  $\geq 3$ , presentó una mortalidad del 68.8% vs 42.2% al tener un puntaje  $< 3$  con una  $p<0.001$ , y en el estudio de Hussein *et al.*<sup>33</sup> el tener un puntaje de la escala  $\geq 5$ , se asoció a más mortalidad comparado con tener un puntaje  $< 5$ , 56.2% vs 43.8% respectivamente,  $p<0.001$  (OR 6.7).

Con respecto a la mortalidad de los pacientes con estado mental alterado, sucedió en el 73.3%, con diferencia estadística significativa, lo cual es similar a otros estudios, como el reportado por Kim *et al.*<sup>45</sup> con un OR:76.7; IC 95% (8.25-999), factor de riesgo independiente de muerte en pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y en el estudio de Paterson *et al.*<sup>46</sup> en el cual el estado mental deteriorado se asoció con más mortalidad y estaba incluido en la escala de bacteriemia de Pitt.

---

Abreviaciones: RIQ (Rango intercuantil 25-75). APACHE (Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System) OR (Odds Ratio).

La media de la escala de bacteriemia de Pitt en la población que murió fue de  $5 \pm 3.4$  vs  $1.14 \pm 1.9$  puntos con la población que sobrevivió con diferencias estadísticas significativas, reflejando la carga de enfermedad en el momento de la bacteriemia en estos pacientes; esto es compatible con la mayoría de estudios en los cuales han usado esta escala: Neuner *et al.*<sup>37</sup> media  $5.5 \pm 3.8$  (muertos) vs  $2.9 \pm 2.3$  (vivos), HR: 1.3 por cada punto de aumento en la escala; IC 95% (1.02-1.75),  $p=0.039$ , mortalidad a 14 días, Tamma *et al.*<sup>49</sup> puntaje del score  $\geq 4$  al día uno de iniciado la bacteriemia, mortalidad a 14 días, OR: 11.89; IC (2.38-59.3),  $p=0.005$  y Paterson *et al.*<sup>46</sup> media de  $4.7 \pm 2.2$  (muertos) vs  $2.1 \pm 2.3$  (vivos), HR: 1.5; IC 95% (1.1-12.0),  $p=0.006$ , mortalidad a 14 días y Ben-David *et al.*<sup>34</sup> media de  $6.3 \pm 1.7$  (muertos) vs  $1.7 \pm 2$  (vivos), HR: 1.86; IC 95% (1.54-2.25),  $p<0.001$ , para mortalidad intrahospitalaria.

Con uso de carbapenems en tratamiento definitivo, ya sea en monoterapia o en terapia combinada, se asoció a mayor supervivencia en nuestro estudio con un 63.1%, con diferencias significativas en el análisis bivariado,  $p=0.002$ ; al realizar el análisis multivariado evaluando el no uso de los carbapenémicos por el modelo de regresión PH de Weibull, se documentó para mortalidad un HR: 2.99; IC 95% (1.57-5.66),  $p=0.001$ , considerándose un factor de riesgo independiente de mortalidad el no uso de los carbapenems en la terapia definitiva. Este hallazgo no fue encontrado cuando se evaluó el Meropenem aisladamente, registrándose una mortalidad del 40% comparado con el 60% que sobrevivió con su utilización ( $p=0.054$ ), pero estuvo cerca de ser significativo en el análisis bivariado; posiblemente con un número mayor de muestra poblacional, los resultados estadísticos serían favorables para este medicamento.

Con terapia combinada en el manejo definitivo la supervivencia fue del 60% y cuando se evaluó terapia combinada con utilización de algún carbapenems, la supervivencia se presentó en el 62.5%, con significancia estadística en el análisis bivariado, con  $p=0.031$  y  $p=0.032$ , respectivamente.

Con respecto a la terapia activa en el manejo definitivo, la supervivencia fue mayor en nuestros pacientes con un 67.6%, con diferencias significativas en el análisis bivariado,  $p=0.001$ ; al realizar el análisis multivariado evaluando el no uso de terapia activa o apropiada por el método de regresión PH de Weibull, se documentó para mortalidad un HR: 4.97; IC 95% (2.41-10.24),  $p=0.000$ , considerándose un factor de riesgo independiente de mortalidad el no uso de antibióticos en la terapia definitiva.

Varios estudios han evaluado el uso de terapia antibiótica en monoterapia o terapia combinada en los pacientes con bacteriemia por ERC, demostrando que la utilización de dos o más medicamentos activos o un medicamento activo y un carbapenems se asocia a reducción del riesgo de muerte; Qreshi *et al.*<sup>47</sup> reportó mortalidad a 28 días en monoterapia del 13.3% vs terapia combinada del 7.8%,  $p=0.01$ , factor independiente para supervivencia.

---

Abreviaciones: HR (Hazard Ratio), IC (Intervalo de confianza), OR (Odds Ratio), IC (Intervalo de confianza), ERC (Enterobacterias resistentes a carbapenems)

En el estudio descrito de Qreshi *et al.*<sup>47</sup> el uso de Colistina, Polimixina B o Tigeciclina en monoterapia la mortalidad se presentó en un 66.7%, no obstante, al adicionar un carbapenémico o combinación entre medicamentos activos, esta mortalidad se reducía significativamente; Tumbarello *et al.*<sup>9</sup> en el estudio de 2012, comparó la mortalidad a 30 días en bacteriemia por KPC con terapia combinada 34.1% vs monoterapia 54.3%; con un OR: 0.62 IC 95% (0.41-0.94),  $p=0.02$  y en este mismo estudio si la combinación se realizaba entre Tigeciclina, Colistina o Meropenem el riesgo de mortalidad era aún menor; OR: 0.11,  $p=0.01$ ; en otro estudio de Tumbarello *et al.*<sup>44</sup> de 2015 la mortalidad a 14 días en bacteriemia por KPC se presentó con monoterapia en el 51.3% vs 32% con terapia combinada; con un OR:0.42, IC 95% (0.49-0.68),  $p<0.001$ ; considerando lo expuesto, el uso de la terapia combinada impacta en la supervivencia, sin diferencias entre combinaciones con dos o más medicamentos.

En el estudio realizado en Medellín, Oliveros *et al.*<sup>43</sup> publicado en el 2015, se documentaron diferencias en supervivencia en los pacientes que utilizaron combinación de antibióticos que incluían carbapenémicos con un 40.5% vs 59.9% en los cuales no estaba incluido este tipo de medicamento.

A su vez, hay estudios que no han demostrado beneficios en el uso de terapia combinada o activa, como el estudio de Capone *et al.*<sup>35</sup> en el cual la mortalidad asociada con terapia apropiada y al menos dos antibióticos, no tuvo diferencias con otros tratamientos con una  $p=0.38$  y  $p=0.7$  respectivamente, aunque fue un estudio pequeño con 34 pacientes.

En los estudios previamente realizados, se consideraba que presentar una infección por una ERC y principalmente KPC con un MIC  $\geq 16$  mg/L o  $\geq 32$  mg/L al Meropenem, podría estar asociado a más tasas de fracasos y mayor mortalidad, si éste se usaba en infecciones producidas por estos gérmenes; Tumbarello *et al.*<sup>51</sup> en el 2017 publica un nuevo estudio con mayor cantidad de población (595 pacientes con bacteriemia por KPC), de los cuales el 77% presentaban un MIC  $\geq 16$  mg/L al Meropenem, se analizó el uso de este medicamento por subgrupos documentándose que el uso de Meropenem y otros carbapenémicos a dosis altas (6 gramos día, en infusión extendida por 3 horas por dosis) se asociaba a menor mortalidad global con un HR 0.69, IC 95% (0.47-1.00),  $p=0.05$ , y en el análisis de subgrupo de los pacientes con MIC  $\geq 16$  mg/L, éste efecto protector aún se extendía a esta población con un HR 0.64, IC 95% (0.43-0.95),  $p=0.03$ .

---

Abreviaciones: HR (Hazard Ratio), IC (Intervalo de confianza), OR (Odds Ratio), IC (Intervalo de confianza), KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemases-producing), ERC (Enterobacterias resistentes a carbapenems) MIC (Concentración Inhibitoria Mínima - por sus siglas en inglés)

## 12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al ser un estudio basado en la recolección retrospectiva de datos, tiene limitaciones conocidas de estudios con tal diseño y lo hace susceptible a potenciales sesgos.<sup>52</sup>

El seguimiento limitado a la estancia hospitalaria y con el análisis sólo de la mortalidad intrahospitalaria, puede subestimar la mortalidad real a largo plazo y no considera los reingresos que son frecuentes en este tipo de pacientes.<sup>37,53</sup>

La realización del estudio en los dos centros de atención de Pereira y Medellín, no refleja la prevalencia real de la enfermedad en dichas ciudades o en el país, y puede subestimar o sobrestimar la mortalidad en esta población.

Existió sesgo de selección debido a que los pacientes incluidos en el estudio son de dos instituciones de alta complejidad y ambos son centros de referencia de cada región, lo cual implica ingreso de pacientes con mayor número de comorbilidades y patologías más complejas.

El no realizar pruebas de confirmación molecular de resistencia a carbapenems en las Enterobacterias encontradas en los pacientes con bacteriemia, es otra limitante importante del estudio.

### 13. CONCLUSIONES

- Las características socio-demográficas de los pacientes adultos con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en dos centros de referencia de alta complejidad de Pereira y Medellín, son similares a las mencionadas en la literatura médica; sin embargo, la edad media fue menor que la reportada por otros estudios.
- Los antecedentes personales y la alta carga de morbilidad fueron comparables con otras cohortes de similares características.
- Las características clínicas y la gravedad de la condición médica determinada por la escala de bacteriemia de Pitt, fueron similares a lo publicado en otros estudios realizados.
- La utilización de terapia antibiótica definitiva apropiada es similar a lo reportado por algunos estudios, pero inferior comparado con estudios de referencia; aunque se usó en un gran porcentaje de antibióticos sin reporte de susceptibilidad en el antibiograma, que pueden subestimar la frecuencia real de uso de terapia apropiada en este estudio.
- Se encontró asociación de mortalidad y edad mayor.
- Se documentó que presentar una condición de enfermedad severa, evaluada por la escala de bacteriemia de Pitt, está asociada a mayor mortalidad, igual a múltiples estudios realizados de similares características.
- En nuestro estudio, una alta carga de morbilidad determinada por la escala de comorbilidad de Charlson, no se asoció a mortalidad, diferente a lo reportado en otras publicaciones en las cuales tener un mayor índice se asocia con menor supervivencia.
- La administración de terapia antibiótica combinada, activa y terapia combinada con carbapenems, se asoció con aumento de la supervivencia.
- En el análisis multivariado se encontró que la edad avanzada, el no uso de carbapenems y de antibióticos activos en la terapia definitiva, fueron factores independientes asociados a riesgo de mortalidad.



## **14. RECOMENDACIONES**

Estimular y fomentar la creación de bases de datos institucionales que faciliten la recolección de la información y posterior investigación con base en éstas.

Realización de estudios prospectivos que evalúen características clínicas de los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenems.

Aplicar en la práctica clínica la escala de bacteriemia de Pitt.

Evaluar en forma prospectiva, multi-céntrica y en trabajos con mayor muestra, las variables asociadas a mortalidad para crear instrumentos propios que puedan predecir el riesgo de muerte.

En la práctica clínica, utilizar en el manejo definitivo terapia antibiótica combinada que incluya carbapenems y antibiótico(s) activo(s) en los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

## 15. BIBLIOGRAFÍA

1. Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clinical infectious diseases* 2005; 41:848-54.
2. Leal AL, Álvarez CA, Cortés, Ovalle MV. Resultados de la vigilancia de la resistencia bacteriana año 2014, componente pediátrico y adulto. Boletín informativo GREBO número 7 Bogotá, 2015.
3. Hernández-Gómez C, Blanco VM, Motoa G, et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana en bacilos gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica* 2014; 34:91-100.
4. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? insights from a large US database\*. *Critical care medicine* 2006; 34:2588-95.
5. Suárez CJ, Lolans K, Villegas MV, Quinn JP. Mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactams in some common gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2005; 3:915-22
6. Graff LR, Franklin KK, Witt L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *The American journal of medicine* 2002; 112:204-11.
7. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC- producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clinical Microbiology and Infection* 2011; 17:1798-803.
8. Viale P, Giannella M, Lewis R, Trecarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2013; 10:1053-63
9. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clinical infectious diseases* 2012; 55:943-50.
10. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleakis LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014; 58:2322-8.

11. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011; 55:4943-60.
12. Akova M, Daikos G, Tzouveleakis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; 18:439-48.
13. Angus DC, Van Der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine* 2013; 369:840-51.
14. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infection Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:996-1011.
15. Vitkauskienė A, Dambrauskienė A, Cerniauskiene K. Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter* infection. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2012; 42:821-26.
16. Restrepo A, Robledo J, Bedoya V. CIB (Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia). *Enfermedades infecciosas: Fundamentos de Medicina*. 2003, 6 edición: 378-522.
17. Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Enfermedades infecciosas, principios y práctica*. 2011, 7 edición: pág. 3-233
18. Theuretzbacher U. Global antibacterial resistance: the never -ending story. *Journal of global antimicrobial resistance* 2013; 1:63-69.
19. Vicas AP, Opa SM. The clinical impact of multidrug resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. *Virulence* 2014; 5(1):189-195.
20. Doi Y, Adams J, O'Keefe A, Quereschi Z, Ewan L, Paterson DL. Community-acquired extended-spectrum beta-lactamase producers, United States. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(7): 1121-23.
21. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-  $\beta$ -lactamases: a last frontier for  $\beta$ -lactams? *Lancet Infect Dis* 2011; 11:381-93.
22. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Et al. No drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1-12.
23. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large US database. *Critical care medicine* 2006; 34:2588-95.

24. Morgan DJ, Liang SY, Smith CL, Johnson JK, Harris AD, Furuno JP, Thom KA, Snyder GM, Day HR, Perencevich EN. Frequent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:716-21.
25. Mohd H. Abdul-Aziz, Jeffrey L, Mouton JW, Hope W, Roberts JA. Applying Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Principles in Critically ill Patients: Optimizing Efficacy and Reducing Resistance Development. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:136-53.
26. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm. *Trends in Molecular Medicine* 2012; 18(5):263-72.
27. Hawkey PM, Livermore DM. Carbapenem antibiotics for serious infections. *BMJ* 2012, 344: e3236
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR (Morb Mortal Wkly Rep)* 2013; 62:165-70.
29. Lister PD, Wolter DJ, Hanson DN. Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. *Clin. Microbiol. Rev* 2009; 22(4):582
30. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26 th edition. [www.clsi.org](http://www.clsi.org).  
<http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2017-M100-S27.pdf>. 2016.
31. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. [www.eucast.org](http://www.eucast.org).  
[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_8.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf)
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KA, MacKenzie R. A New Method Of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies Development and Validation. *J Chron Dis* 1987; 40(5):373-83.
33. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, Kassis I. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Hospital Infection* 2013; 83:307-13.
34. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, Et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:54-60.

35. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, Et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. Clin Microbiol Infect 2013; 19:23-30.
36. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung D, Et al. Scoring Systems For Prediction Of Mortality In Patients With Intensive Care Unit acquired Sepsis: A Comparison Of The Pitt Bacteremia Score And The Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Ii Scoring Systems. SHOCK 2009; 31(2):146-50.
37. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Et al. Treatment and Outcomes in Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. Diagn Microbiol Infect Dis 2011; 69(4):357-62.
38. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Petros I. Et al. Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Systematic Evaluation of the Available Evidence. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014; 58(2):654-63.
39. Aspectos bioéticos de la República de Colombia, Ministerio de Salud: RESOLUCIÓN N° 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993).  
[http://www.dibuna.edu.co/promocion/etica\\_res\\_8430\\_1993.pdf](http://www.dibuna.edu.co/promocion/etica_res_8430_1993.pdf).
40. Naciones Unidas. Protocolo de Kyoto de la convención Marco de las Naciones Unidas sobre el cambio climático. 1998.  
<https://unfccc.int/resource/docs/convkp/kpspan.pdf>
41. Trepanier P, Mallard K, Meunier D, Pike R, Brown D, Et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the UK: a national study (EuSCAPE-UK) on prevalence, incidence, laboratory detection methods and infection control measures. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2016; 72(2):596-603.
42. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2014; 69:2305–09.
43. Oliveros A, Uribe N, Sierra P, Jaimes F, González JM. Bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. Infectio 2015; 19(2):60-66.
44. Tumbarello M, Trecarichi EM, Guiseppe F, Gianella M, Giacobe DR, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother 2015; 70(7):2133-43.

45. Kim BN, Woo JH, Kim MN, SIm YS. Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. J. Hosp. Infect 2002; 52(2),99-106.
46. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin. Infect. Dis 2004; 39(1), 31–37.
47. Qreshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Et al. Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012; 56(4):2018-13.
48. Miller BM, Johnson SW. Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a community hospital: Development of a bedside clinical score for risk assessment. American Journal of Infection Control 2016; 44:134-37.
49. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, et al. Comparing the Outcomes of Patients with Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. Clin Infect Dis. 2017; 64(3):257-64.
50. Levy-Hara G, Gould I, Endimiani A, Pardo PR, Daikos G, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Recommendations from and International Working Group. Journal of Chemotherapy 2013; 25(3):129-40.
51. Gianella M, Trecarichi EM, Giacobbe DR; Viale P, Tumbarello M, et al. Effect of combination therapy containing a high dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. Int J of Antimicrobial Agents 2017; 51(2):244-48.
52. Sedgwick P. Retrospective cohort studies: advantages and disadvantages. BMJ 2014; 348:1072.
53. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, predisposing factors and associated mortality in a tertiary-care hospital in Colombia. Rev Chilena Infectol. 2012; 29:175-82.
54. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P. et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1-45.

## **16. ANEXOS**

### **16.1. Anexo 1. Solicitud de consentimiento informado institucional para el Hospital Universitario San Jorge. (Pereira)**

**Señores  
HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JORGE**

Yo, Óscar Iván Gutiérrez Sanjuán, residente de la especialidad de Medicina Interna de la Universidad Tecnológica de Pereira, quiero evaluar la supervivencia intrahospitalaria en los pacientes que presentaron bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, entre el 1 de enero de 2012 y 31 de diciembre de 2016. Este estudio evaluará la información registrada en la historia clínica digital de los pacientes que presentaron este tipo de infección y los datos en laboratorio en el cual se registran los antibiogramas.

#### **JUSTIFICACIÓN.**

Las infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos presentan una alta morbilidad y mortalidad intrahospitalaria, con factores de mal pronóstico asociados como la presencia de choque séptico y el inicio inadecuado de terapia antibiótica.

En la región existen algunos estudios de cohorte transversal pero no existen estudios multicéntricos que describan el comportamiento de las Enterobacterias resistentes a carbapenémicos a nivel intrahospitalario y su asociación con el pronóstico y la supervivencia de los pacientes. Esto último es importante ya que, en el momento de enfrentarse a dichas infecciones, el médico tiene herramientas para tomar decisiones respecto al tratamiento antibiótico adecuado, disminuyendo la aparición de nuevos mecanismos de resistencia y la mortalidad asociada.

#### **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la supervivencia de pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en dos centros de referencia de las ciudades de Pereira y Medellín entre el año 2012-2016.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Establecer las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes adultos hospitalizados con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
- Establecer el tiempo a evento (muerte) al alta hospitalaria en pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
- Identificar los factores de riesgo asociados a muerte por bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

#### **Participación**

El Hospital Universitario San Jorge es libre de participar o no en el estudio. Si deciden participar, le solicito hacer lo siguiente:

Autorizar para que consultemos los registros de la historia clínica y de laboratorio (antibiograma) y tomemos dichos datos para ser incorporados a nuestra investigación.

**Beneficios**

Los resultados obtenidos de la evaluación de la información analizada, servirán para proponer planes tratamiento y establecer los riesgos asociados a la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que sufren bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

**Riesgos**

Dada la naturaleza retrospectiva de este estudio, el cual está basado en la recolección de datos de los registros médicos de los pacientes, y que no se realizará ningún tipo de procedimiento, no existe riesgo alguno sobre la salud de los pacientes.

**Libertad**

El Hospital Universitario San Jorge está en la libertad, de retirar su consentimiento de consultar los registros médicos de los pacientes y dejar de participar en el estudio en cualquier momento.

**Confidencialidad**

Los datos extraídos de los registros médicos de los pacientes, serán analizados con fines científicos solamente y el nombre de los pacientes nunca será divulgado.

**A quien contactar**

En caso que el Hospital Universitario San Jorge o sus representantes legales, deseen saber más sobre esta investigación, tengan preguntas o dudas, pueden contactar al residente de Medicina Interna Óscar Iván Gutiérrez Sanjuán, identificado con cédula 7.630.504 de Santa Marta, residente en la ciudad de Pereira, teléfono celular 320-6321577. e-mail: [oscargutierrez48@hotmail.com](mailto:oscargutierrez48@hotmail.com).

**Aceptación**

Por favor pregunte, si tiene cualquier duda con respecto a este formato o al proyecto.

Su firma abajo indica que usted acepta que participará en el estudio.

FIRME (O COLOQUE SU HUELLA DIGITAL) SI USTED LIBREMENTE DECIDIÓ HACER PARTE DEL ESTUDIO

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del representante legal

\_\_\_\_\_  
Firma/ Huella

\_\_\_\_\_  
Número de Cédula

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Hora



## **16.2. Anexo 2. Solicitud de consentimiento informado institucional para el Hospital Pablo Tobón Uribe. (Medellín)**

**Señores**

**HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE**

Yo, Óscar Iván Gutiérrez Sanjuán, residente de la especialidad de Medicina Interna de la Universidad Tecnológica de Pereira, quiero evaluar la supervivencia intrahospitalaria en los pacientes que presentaron bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, entre el 1 de enero de 2012 y 31 de diciembre de 2016. Este estudio evaluará la información registrada en la historia clínica digital de los pacientes que presentaron este tipo de infección y los datos en laboratorio en el cual se registran los antibiogramas.

### **JUSTIFICACIÓN.**

Las infecciones por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos presentan una alta morbilidad y mortalidad intrahospitalaria, con factores de mal pronóstico asociados como la presencia de choque séptico y el inicio inadecuado de terapia antibiótica.

En la región existen algunos estudios de cohorte transversal pero no existen estudios multicéntricos que describan el comportamiento de las Enterobacterias resistentes a carbapenémicos a nivel intrahospitalario y su asociación con el pronóstico y la supervivencia de los pacientes. Esto último es importante ya que, en el momento de enfrentarse a dichas infecciones, el médico tiene herramientas para tomar decisiones respecto al tratamiento antibiótico adecuado, disminuyendo la aparición de nuevos mecanismos de resistencia y la mortalidad asociada.

### **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la supervivencia de pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en dos centros de referencia de las ciudades de Pereira y Medellín entre el año 2012-2016.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Establecer las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes adultos hospitalizados con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
- Establecer el tiempo a evento (muerte) al alta hospitalaria en pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.
- Identificar los factores de riesgo asociados a muerte por bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

### **Participación**

El Hospital Pablo Tobón Uribe es libre de participar o no en el estudio. Si deciden participar, le solicito hacer lo siguiente:

Autorizar para que consultemos los registros de la historia clínica y de laboratorio (antibiograma) y tomemos dichos datos para ser incorporados a nuestra investigación.

**Beneficios**

Los resultados obtenidos de la evaluación de la información analizada, servirán para proponer planes tratamiento y establecer los riesgos asociados a la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que sufren bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

**Riesgos**

Dada la naturaleza retrospectiva de este estudio, el cual está basado en la recolección de datos de los registros médicos de los pacientes, y que no se realizará ningún tipo de procedimiento, no existe riesgo alguno sobre la salud de los pacientes.

**Libertad**

El Hospital Universitario San Jorge está en la libertad, de retirar su consentimiento de consultar los registros médicos de los pacientes y dejar de participar en el estudio en cualquier momento.

**Confidencialidad**

Los datos extraídos de los registros médicos de los pacientes, serán analizados con fines científicos solamente y el nombre de los pacientes nunca será divulgado.

**A quien contactar**

En caso que el Hospital Pablo Tobón Uribe o sus representantes legales, deseen saber más sobre esta investigación, tengan preguntas o dudas, pueden contactar al residente de Medicina Interna Óscar Iván Gutiérrez Sanjuán, identificado con cédula 7.630.504 de Santa Marta, residente en la ciudad de Pereira, teléfono celular 320-6321577. e-mail: [oscargutierrez48@hotmail.com](mailto:oscargutierrez48@hotmail.com).

**Aceptación**

Por favor pregunte, si tiene cualquier duda con respecto a este formato o al proyecto.

Su firma abajo indica que usted acepta que participará en el estudio.

FIRME (O COLOQUE SU HUELLA DIGITAL) SI USTED LIBREMENTE DECIDIÓ HACER PARTE DEL ESTUDIO

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del representante legal

\_\_\_\_\_  
Firma/ Huella

\_\_\_\_\_  
Número de Cédula

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Hora

### 16.3. Anexo 3. Definición de variables

**Tabla 22**

<b>VARIABLES DE IDENTIFICACIÓN – SOCIO-DEMOGRÁFICAS</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Sexo	Fenotipo de características sexuales secundarias.	-Hombre: 0 -Mujer: 1	Cualitativa nominal
Edad en el momento del diagnóstico	Número en años de vida en el momento del ingreso, obtenido a partir de la fecha de nacimiento.	Número entero	Cuantitativa de razón
Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento del paciente	dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta
Lugar de procedencia	Ciudad o municipio de procedencia del paciente	Medellín=1 Pereira=2 Otros municipios de Risaralda=3 Otros municipios de Antioquia=4	Cualitativa nominal
Institución prestadora de salud	Lugar en el cual se realiza la prestación del servicio de atención médica	-Hospital Pablo Tobón Uribe=0 -Hospital Universitario San Jorge=1	Cualitativa Nominal
Tipo de afiliación en salud	Régimen de afiliación del paciente	Contributivo=1 Subsidiado=2 Otros=3	Cualitativa Nominal

Convenciones: dd (días), mm (mes), aaaa (año)

Fuente: elaboración propia

**Tabla 23**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – FECHAS DE HOSPITALIZACIÓN</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Fecha de ingreso	Fecha de ingreso del paciente a la institución prestadora de salud	-dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta
Fecha de egreso	Fecha de egreso del paciente a la institución prestadora de salud	dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta

Convenciones: dd (días), mm (mes), aaaa (año)

Fuente: elaboración propia

**Tabla 24**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – ANTECEDENTES PERSONALES</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Infarto del miocardio	Descripción en la historia clínica de antecedente de enfermedad coronaria isquémica.*	No= 0 Si= 1	Cualitativa nominal
Insuficiencia cardíaca congestiva	Descripción en la historia clínica de antecedente de Insuficiencia cardíaca congestiva. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa nominal
Enfermedad vascular periférica	Descripción en la historia clínica de antecedente de Enfermedad vascular periférica. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa nominal
Hipertensión arterial	Descripción en la historia clínica de antecedente de Hipertensión arterial. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa nominal
Diabetes mellitus (sin complicaciones)	Descripción en la historia clínica de antecedente de diabetes mellitus tipo 1 ó 2 sin complicaciones micro vasculares o macro vasculares. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Diabetes mellitus daño a órgano blanco	Descripción en la historia clínica de antecedente de diabetes mellitus tipo 1 ó 2 con complicaciones micro vasculares o macro vasculares. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Enfermedad pulmonar crónica moderada a severa	Descripción en la historia clínica de antecedente de enfermedad pulmonar crónica moderada a severa. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Enfermedad renal crónica moderada o severa	Descripción en la historia clínica de antecedente de enfermedad renal crónica (>3 meses) con depuración < 30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Enfermedad hepática moderada o severa	Descripción en la historia clínica de antecedente de enfermedad hepática crónica moderada a severa. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Demencia	Descripción en la historia clínica de antecedente de deterioro cognitivo clasificado como demencia. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía)	Descripción en la historia clínica de antecedente de enfermedad cerebrovascular sin secuelas como hemiplejía, paraplejía o monoplejía. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Hemiplejía o paraplejía por cualquier razón	Descripción en la historia clínica de antecedente de hemiplejía o paraplejía por cualquier razón presente en el momento. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Enfermedad del tejido conectivo	Descripción en la historia clínica de antecedente de enfermedades del tejido conectivo. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Enfermedad ulcerosa gastrointestinal	Descripción en la historia clínica de antecedente de enfermedad ulcerosa gastrointestinal. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Leucemia	Descripción en la historia clínica de antecedente de enfermedades de leucemia. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal

**Continuación de tabla 24**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – ANTECEDENTES PERSONALES</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Linfoma	Descripción en la historia clínica de antecedente de enfermedad linfoproliferativa.*	No= 0 Si= 1	Cualitativa nominal
Mieloma múltiple	Descripción en la historia clínica de antecedente de Mieloma Múltiple. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa nominal
Tumor sólido secundario (no metastásico)	Descripción en la historia clínica de antecedente de tumor sólido sin evidencia de metástasis local o a distancia. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa nominal
Tumor sólido secundario metastásico	Descripción en la historia clínica de antecedente de tumor sólido con evidencia de metástasis local o a distancia. *	No= 0 Si= 1	Cualitativa nominal
VIH/SIDA	Descripción en la historia clínica de antecedente de VIH en estadio de SIDA *	No= 0 Si= 1	Cualitativa nominal
Antecedentes de Hemodiálisis	Descripción en la historia clínica de antecedente de terapia de reemplazo renal tipo hemodiálisis por enfermedad renal crónica y que se encuentre en el momento del estudio aun en terapia dialítica.	No= 0 Si= 1	Cualitativa nominal

Abreviaciones: ml (mililitros), min (minuto), VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

Convenciones: m<sup>2</sup> (Metro cuadrado), < (menor de), > (mayor de).

\* Ver definición extendida de variables

Fuente: elaboración propia

**Definición extendida de variables clínicas – antecedentes personales**

- **Hipertensión arterial sistémica:** pacientes con antecedentes de hipertensión arterial crónica por cifras de tensión arterial diastólica mayor de 90 mmHg, o tensión arterial sistólica mayor de 140 mmHg.
- **Diabetes Mellitus:** pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 ó 2 diagnosticado por cifras de glicemia en ayunas mayor de 126 mg/dl, Hemoglobina glicosilada  $\geq$  6.5% o glicemia de muestra ocasional  $\geq$  200 mg/dl asociado a síntomas de hiperglicemia. Se describirán además antecedentes de complicaciones micro-vasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía o macro-vasculares como enfermedad isquémica coronaria, enfermedad arterial periférica oclusiva, enfermedad arterial carotídea y enfermedad vascular aórtica.
- **Infarto de miocardio:** antecedente de enfermedad coronaria isquémica, dada por eventos coronarios previos como infarto agudo de miocardio sin elevación del ST o con elevación del ST.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** antecedentes de disnea de esfuerzo o disnea paroxística nocturna de origen cardiogénico, secundario a disfunción sistólica o diastólica demostrada por ecocardiograma.
- **Enfermedad vascular periférica:** Incluye claudicación intermitente secundario a enfermedad vascular periférica demostrada, o intervenidos de puente (by-pass) periférico, antecedentes de isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal).

- *Enfermedad pulmonar crónica moderada a severa:* Evidencia en la historia clínica, exploración física o complementarias de enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva crónica, que hayan presentado disnea que sucede con actividades de mínimos esfuerzos o en reposo o que requieran oxígeno suplementario de manera permanente por retención de dióxido de carbono o por saturación de oxígeno disminuida.
- *Enfermedad renal crónica moderada a severa:* Evidencia en la historia clínica de enfermedad renal crónica (más de 3 meses) de depuración de creatinina  $< 30 \text{ ml/min/1.72 m}^2$ , calculada por fórmulas de Cockcroft-Gault, CPK-EPI o MDRD, incluye pacientes en terapia de reemplazo renal o trasplante renal.
- *Enfermedad hepática moderada a severa:* Paciente con antecedentes de hepatitis virales crónicas, carcinoma hepatocelular o cirrosis hepática, con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).
- *Enfermedad ulcerosa gastrointestinal:* Pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, o duodenal, demostrada por endoscopia digestiva superior.
- *Demencia:* Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico que afecte las actividades instrumentales y las actividades básicas de la vida diaria.
- *Enfermedad cerebrovascular sin secuelas neurológicas:* Pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, demostrado por imágenes diagnósticas como tomografía computarizada cerebral o resonancia magnética nuclear, sin secuelas neurológicas tipo hemiplejía, paraplejía o monoplejía
- *Hemiplejía o paraplejía:* Evidencia de debilidad permanente en un hemicuerpo o en miembros inferiores secundario a patología neurológica.
- *Enfermedad del tejido conectivo:* Incluye Lupus Eritematoso Sistémico, Dermatomiositis/Polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática, vasculitis de grandes, medianos y pequeños vasos, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren
- *Linfoma:* Antecedentes por historia clínica de cáncer de origen hematológico que incluye linfomas Hodking y no Hodking.
- *Mieloma múltiple:* Antecedentes por historia clínica de Mieloma múltiple
- *Tumor o neoplasia sólida no metastásica:* Pacientes con antecedentes de cáncer o neoplasia sólida (no hematológica) con ausencia de metástasis locales o a distancia, tratado en los últimos cinco años.
- *Tumor o neoplasia sólida metastásico:* Pacientes con antecedentes de cáncer o neoplasia sólida (no hematológica) con presencia de metástasis locales o a distancia.
- *VIH/SIDA:* Paciente con antecedentes de contagio del virus de la inmunodeficiencia humana, que se encuentre en estadio definitorio de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) por conteo de CD4 bajos o por enfermedades oportunistas definitorias de SIDA.

**Tabla 25**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – CONDICIÓN CLÍNICA EN EL MOMENTO DE LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LA BACTERIEMIA</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Frecuencia cardíaca	Frecuencia cardíaca anotada en la historia clínica en el momento de la sospecha de la bacteriemia (máximo 24 horas después)	Número entero (por minuto)	Cuantitativa de razón
Frecuencia respiratoria	Frecuencia respiratoria anotada en la historia clínica en el momento de la sospecha de la bacteriemia (máximo 24 horas después)	Número entero (por minuto)	Cuantitativa de razón
Temperatura	Temperatura anotada en la historia clínica en el momento de la sospecha de la bacteriemia (máximo 24 horas después)	Número entero (en grados centígrados)	Cuantitativa de razón
Presión arterial sistólica	Presión arterial sistólica anotada en la historia clínica en el momento de la sospecha de la bacteriemia (máximo 24 horas después)	Número entero (en milímetros de mercurio)	Cuantitativa de razón
Presión arterial diastólica	Presión arterial diastólica anotada en la historia clínica en el momento de la sospecha de la bacteriemia (máximo 24 horas después)	Número entero (en milímetros de mercurio)	Cuantitativa de razón
Saturación de oxígeno	Saturación de oxígeno anotada en la historia clínica en el momento de la sospecha de la bacteriemia (máximo 24 horas después)	Número entero (en porcentaje)	Cuantitativa de razón
Estado mental	Descripción en la historia clínica del estado mental en el momento de la sospecha diagnóstica de la bacteriemia, máximo hasta 24 horas después.	Alerta=0 Somnoliento=1 Estuporoso=2 Coma=3	Cualitativa Nominal
Presencia de paro cardíaco	Descripción en la historia clínica si presentó paro cardíaco y requirió reanimación cardiopulmonar en las primeras 24 a 48 horas de la sospecha diagnóstica de la bacteriemia	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Requerimiento de ventilación mecánica invasiva	Descripción en la historia clínica si requirió soporte ventilatorio invasivo durante el curso de la bacteriemia	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Requerimiento de vasopresores	Descripción en la historia clínica si requirió uso de vasopresores (epinefrina, noradrenalina, vasopresina, dopamina) durante el curso de la bacteriemia	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Requerimiento de estancia en unidad de cuidados intensivos o cuidados especiales	Descripción en la historia clínica si requirió traslado o ya se encontraba en la unidad de cuidados intensivos/intermedios durante el curso de la bacteriemia	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal

*Fuente: elaboración propia*

**Tabla 26**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – ESCALAS DE PRONÓSTICOS REALIZADAS CON VARIABLES CLÍNICAS</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Índice de comorbilidad de Charlson	Instrumento pronóstico de comorbilidades que individualmente o en combinación, estiman un riesgo de mortalidad en un paciente hospitalizado. (ver tabla 3)	0 = 0 1-2 =1 3-4 =2 ≥ 5 =3	Cuantitativa de intervalo
Escala de bacteriemia de Pitt	Instrumento pronóstico de variables fisiológicas que individualmente o en combinación estiman un riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizado con bacteriemia.	0 = 0 1-2 =1 3-4 =2 ≥ 5 =3	Cuantitativa de intervalo
Rangos de número de comorbilidades	Presencia o no de más de dos comorbilidades.	0-2 = 0 ≥ 2 = 1	Cuantitativa de intervalo

Fuente: elaboración propia

**Tabla 27**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – Relacionados con el aislamiento de las Enterobacterias</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Nombre de la Enterobacteria	Nombre científico de la Enterobacteria resistente a carbapenems hallada en el hemocultivo	Nombre científico de la bacteria	Cualitativa nominal
Nombre de otras bacterias	Nombre científico de otras bacterias halladas en el hemocultivo simultáneamente, en pacientes con reporte positivo del hemocultivo con Enterobacteria resistente a carbapenems	Nombre científico de la bacteria	Cualitativa nominal
Fecha de toma del hemocultivo	Fecha de la toma del hemocultivo que resultó posteriormente positivo.	dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta

Convenciones: dd (días), mm (mes), aaaa (año)

Fuente: elaboración propia

**Tabla 28**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – Relacionados con la sensibilidad de la Enterobacteria a cada uno de los carbapenems</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Meropenem	Sensibilidad de la Enterobacteria al antibiótico Meropenem	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Doripenem	Sensibilidad de la Enterobacteria al antibiótico Doripenem	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Ertapenem	Sensibilidad de la Enterobacteria al antibiótico Ertapenem	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Imipenem	Sensibilidad de la Enterobacteria al antibiótico Imipenem	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal

Fuente: elaboración propia



**Tabla 29**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – Relacionados con la sensibilidad de la Enterobacteria a los antibióticos no carbapenémicos en el antibiograma</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Tigeciclina	Sensibilidad de la Enterobacteria al antibiótico Tigeciclina	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Colistina	Sensibilidad de la Enterobacteria al antibiótico Colistina	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Amikacina	Sensibilidad de la Enterobacteria al antibiótico Amikacina	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Gentamicina	Sensibilidad de la Enterobacteria al antibiótico Gentamicina	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Ciprofloxacina	Sensibilidad de la Enterobacteria al antibiótico Ciprofloxacina	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal

Fuente: elaboración propia

**Tabla 30**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – Relacionados con el uso de terapia antibiótica en los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias resistentes a carbapenémicos</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Nombre del antibiótico(s) usado(s) en la terapia empírica	Nombre genérico del antibiótico que se usó en la terapia inicial denominada empírica (sin conocimiento de la susceptibilidad a los antibióticos de la Enterobacteria)	Nombre del antibiótico	Cualitativa Nominal
Fecha de inicio de la terapia antibiótica empírica	Fecha de inicio de la terapia empírica con cada antibiótico usado.	dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta
Fecha de finalización de la terapia antibiótica empírica	Fecha de finalización de la terapia empírica con cada antibiótico usado.	dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta
Nombre del antibiótico(s) usado(s) en la terapia definitiva	Nombre genérico del antibiótico que se usó en la terapia denominada definitiva (con conocimiento de la susceptibilidad a los antibióticos de la Enterobacteria)	Nombre del antibiótico	Cualitativa Nominal
Fecha de inicio de la terapia antibiótica definitiva	Fecha de inicio de la terapia definitiva con cada antibiótico usado.	dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta
Fecha de finalización de la terapia antibiótica definitiva	Fecha de finalización de la terapia definitiva con cada antibiótico usado.	dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta

Convenciones: dd (días), mm (mes), aaaa (año)

Fuente: elaboración propia

**Tabla 31**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – Bacteriemia y origen del foco infeccioso</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Asociado a uso de catéter venoso central	Bacteriemia que se considera asociada a uso de catéteres venosos centrales según la definición de las guías IDSA <sup>54</sup>	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Asociado a infección urinaria	Bacteriemia que se considera asociada a infección urinaria determinada por urocultivo y que presente el mismo germen con el mismo patrón de susceptibilidad al hallado en el hemocultivo.	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Asociado a neumonía	Bacteriemia que se considera asociada a neumonía determinada por cultivo de lavado bronco alveolar, aspirado traqueal o cultivo directo de tejido pulmonar y que presente el mismo germen con el mismo patrón de susceptibilidad al hallado en el hemocultivo.	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Asociado a infección intra-abdominal	Bacteriemia que se considera asociada a infección de órganos de origen abdominal y que se confirman por cultivo directo de tejido o secreciones que presente el mismo germen con el mismo patrón de susceptibilidad al hallado en el hemocultivo	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal

Abreviaciones: IDSA (The Infectious Diseases Society of America)

Fuente: elaboración propia

**Tabla 32**

<b>VARIABLES CLÍNICAS – DE DESENLACES</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL OPERATIVO</b>	<b>TIPO</b>
Muerte	Cese global de las funciones sistémicas, pérdida irreversible de todas las funciones cardio-respiratoria y cerebral durante la estancia hospitalaria	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal
Fecha de la muerte	Fecha en la que se determina muerte intrahospitalaria.	dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta
Estancia hospitalaria	Tiempo en días del egreso hospitalario desde la fecha de ingreso	Número de días	Cuantitativo de razón
Falla renal aguda asociada a la hospitalización	Disminución de la diuresis menor de 0.5 cc/kg/hora por lo menos 6 horas o aumento de la creatinina > 0.3 mg/dl con respecto a la basal durante la hospitalización	No= 0 Si= 1	Cualitativa Nominal

Abreviaciones: mg (miligramos), dl (decilitro, cc (centímetros), kg (kilogramo).